

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LOYSE TUSSOLINI ALBINI

**SOLUBILIDADE DO BIOPOLÍMERO PCL EM SOLVENTES PARA APLICAÇÃO
NO PROCESSO DE MICROENCAPSULAÇÃO**

CURITIBA

2012

LOYSE TUSSOLINI ALBINI

**SOLUBILIDADE DO BIOPOLÍMERO PCL EM SOLVENTES PARA APLICAÇÃO
NO PROCESSO DE MICROENCAPSULAÇÃO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau mestre. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos – PPGEAL - Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Rogério Mafra

CURITIBA

2012

LOYSE TUSSOLINI ALBINI


**SOLUBILIDADE DO BIOPOLÍMERO PCL EM SOLVENTES PARA
A APLICAÇÃO NO PROCESSO DE MICROENCAPSULAÇÃO**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos, da Universidade Federal do Paraná, pela Comissão formada pelos professores:

Orientador:


Prof. Dr. MARCOS ROGÉRIO MAFRA
Setor de Tecnologia, UFPR


Prof. Dr. LUIZ FERNANDO DE LIMA LUZ JR.
Setor de Tecnologia, UFPR


Prof. Dr. MARCELO KAMINSKI LENZI
Setor de Tecnologia, UFPR

Curitiba, 19 de abril de 2012.

Albini, Loyse Tussolini

Solubilidade do biopolímero PCL em solventes para aplicação no processo de microencapsulação / Loyse Tussolini Albini. – Curitiba, 2012.

88 f. : il.; graf., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos.

Orientador: Marcos Rogério Mafra

1. Microencapsulação. 2. Biopolímeros. I. Mafra, Marcos Rogério.
II. Título.

CDD 668.9

DEDICO ESTE TRABALHO

A Deus,

Ao meu grande amor, Fábio,

Aos meus queridos pais, Elson e Rose,

A minha querida irmã Martha e ao João Hugo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as bênçãos que derrama em minha vida.

Ao meu amado marido, por iluminar e alegrar a minha vida, pelo companheirismo, apoio, dedicação e paciência.

Aos meus queridos pais, pelo amor, carinho e exemplo de vida.

A minha querida irmã e melhor amiga Martha, por sempre acreditar em mim. Ao meu cunhado João Hugo pela amizade.

A família Mansur Pessoa por terem me acolhido, principalmente a Maristela, Marcos e Maria Vitória por terem sido a minha família.

Ao meu orientador Professor Marcos Mafra pela dedicação.

As minhas amigas Daniela Sampaio, Hayana Sanquetta, Giovanna Doná, Michelle Rovani pelo companheirismo.

Aos meus colegas de laboratório Priscila, Paola, Cristina, Danielle, Érika, Aline, Heron, Anderson e Thiago.

Aos alunos de iniciação científica Lynnier e Guilherme pelo comprometimento.

A Professora Sônia Zawadzki e o Professor Marcos Kunita pela colaboração.

Ao programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos da UFPR pela oportunidade de realização deste trabalho.

A CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

A Fundação Araucária (Projeto Pronex) pelo auxílio financeiro concedido a pesquisa.

RESUMO

A microencapsulação é um processo físico no qual um material encapsulante é aplicado para envolver pequenas quantidades de certa substância ativa, formando micropartículas, as quais podem liberar seu conteúdo sob velocidades e condições específicas. Os materiais poliméricos devido a sua variedade e versatilidade são muito empregados como material encapsulante em processo de microencapsulação. Dentre os polímeros a poli(ϵ -caprolactona) (PCL) tem se destacado por apresentar boas propriedades mecânicas, ser biocompatível, biodegradável e pela facilidade em formar blendas com outros polímeros. São diversas as técnicas de microencapsulação, que podem ser classificadas em físicas, físico-químicas e químicas. Apesar das técnicas apresentarem metodologias distintas, em todos os casos o conhecimento do grau de solubilidade entre solventes e material encapsulante (polímeros) é fundamental. Sendo assim, o presente trabalho reporta curvas de equilíbrio sólido-líquido (ESL) de sistemas ternários que envolvem o polímero PCL em diferentes massas moleculares + solventes (clorofórmio e 1,2-dicloroetano) e um segundo solvente (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico) a pressão ambiente e temperatura de 30 °C. Para tanto, adotou-se o método de turbidez para a determinação das curvas ESL, utilizando células encamisadas de equilíbrio conectadas a um banho termostático. Os resultados mostraram que as curvas de ESL dos sistemas ternários com o solvente n-hexano apresentaram maior região heterogênea sólido-líquido quando comparado aos outros sistemas estudados. Verificou-se também, que as curvas ESL realizadas com o polímero de alto peso molecular apresentaram resultados similares com as de baixo peso molecular. As curvas de ESL obtidas no presente trabalho podem ser utilizadas como ferramentas no aprimoramento de alguns processos de microencapsulação.

PALAVRAS-CHAVE: Solubilidade, PCL, Equilíbrio de fases.

ABSTRACT

Microencapsulation is a physical process in which an encapsulating material is applied to involve some microscopic amounts of active substance to form microparticles, which may release their contents under speeds and conditions. The polymeric materials due to their variety and versatility are much employed as encapsulating material in the process. Among the polymers poly (ϵ -caprolactone) (PCL) has been highlighted due to their physico-chemical and mechanical. There are several microencapsulation techniques, which can be classified into physical, physico-chemical and chemical. Although the techniques presented different methodologies, in all cases the knowledge of the degree of solubility between solvents and encapsulating material (polymer) is critical. Thus, this study refers curves solid-liquid equilibrium (SLE) ternary systems involving PCL polymer molecular weights in different solvents (chloroform, and 1,2-dichloroethane) and a second solvent (n-hexane, methanol, ethanol and álcool iso-propílico) at atmospheric pressure and 30 ° C. Therefore, we adopted the method for determining the turbidity curve SLE, using glass equilibrium cells connected to a thermostatic bath. The results showed that the curves SLE of ternary systems in the solvent n-hexane were more heterogeneous solid-liquid region when compared to other systems studied. It was also observed that the curves SLE performed with the high molecular weight polymer showed similar results with the low molecular weight. SLE curves obtained in this work can be used as tools in improving some processes of microencapsulation.

KEY-WORDS: Solubility, PCL, Phase Equilibria.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Objetivo geral.....	18
1.2 Objetivos específicos.....	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Microencapsulados.....	19
2.2 Materiais utilizados como revestimento no processo de microencapsulação.....	21
2.2.1 Poli (ϵ -caprolactona) (PCL)	24
2.3 Métodos de produção de microencapsulados	26
2.3.1 Métodos físicos	27
2.3.2 Métodos Físico-químicos	29
2.4 Equilíbrio de fases	32
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	34
3.1 Material	35
3.1.1 Polímero PCL	35
3.1.2 Solventes ₁	35
3.1.3 Solventes ₂	35
3.1.4 Aparato experimental	35
3.1.5 Determinação do ponto de turbidez	36
3.1.6 Determinação de solubilidade	38
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
4.1. Solubilidade do PCL1	39
4.2. Equilíbrio Sólido Líquido PCL1	40
4.2.1. Metodologia empregada para a formação das curvas de ESL dos sistemas.....	40
4.2.1. Sistema PCL 1 + Clorofórmio + Solventes ₂	41
4.1.2 Sistema PCL 1 + 1,2-Dicloroetano + Solventes ₂	49
4.2. Equilíbrio Sólido-Líquido PCL 2	56
4.3.1. Sistema PCL2 + Clorofórmio + n-hexano.....	57

4.2.2. Sistema PCL 2 + 1,2-Dicloroetano + n-hexano	58
4.3. Comparação do Equilíbrio Sólido-Líquido PCL 1 com PCL 2	61
5. CONCLUSÃO	66
6. SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS	67
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Tipos de nano/micropartículas poliméricas	20
FIGURA 2. Estrutura química da ϵ -caprolactona e poli(ϵ -caprolactona).....	25
FIGURA 3. Fluxograma do processo secagem por atomização.....	28
FIGURA 4. Fluxograma do processo coacervação	30
FIGURA 5. Fluxograma do processo de microencapsulação por emulsão o/a	31
FIGURA 6. Diagrama esquemático do aparato experimental.....	36
FIGURA 7. Curva do ESL do sistema ternário (polímero (PCL1) (1) + solvente ₁ (Clorofórmio) (2) + solvente ₂ (n-hexano) (3)) e os pontos do sistema homogêneo (polímero (PCL1) + solvente ₁ (Clorofórmio)), ambos a 30 °C.....	41
FIGURA 8. Curva do ESL do sistema ternário: polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + n-hexano (3) a 30°C.	44
FIGURA 9. Curva do ESL do sistema ternário: polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool metílico (3) a 30°C.	44
FIGURA 10. Curva do ESL do sistema ternário: polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool etílico (3) a 30°C.....	45
FIGURA 11. Curva do ESL do sistema ternário: polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool iso-propílico (3) a 30°C.	45
FIGURA 12. Curvas do ESL dos sistemas ternários: 1) polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool metílico (3); 2) polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool etílico (3); 3) polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool iso-propílico (3); 4) polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + n-hexano (3), todos a 30°C.	46
FIGURA 13. Comparação gráfica da solubilidade do PCL1 em termos de massa de PCL no solvente ₁ (clorofórmio) versus massa de solventes ₂ (○, n-hexano; □, álcool metílico; ◇, álcool etílico e, △, álcool iso-propílico), a 30 °C.	48
FIGURA 14. Curva do ESL do sistema ternário polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + n-hexano (3) a 30°C.	51
FIGURA 15. Curva do ESL do sistema ternário polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool metílico (3) a 30°C.....	51
FIGURA 16. Curva do ESL do sistema ternário polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool etílico (3) a 30°C.....	52
FIGURA 17. Curva do ESL do sistema ternário polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool iso-propílico (3) a 30°C.....	52
FIGURA 18. Curvas do ESL dos sistemas ternários: 1) polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool metílico (3); 2) polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool etílico (3); 3) polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool iso-propílico (3); 4) polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + n-hexano (3), todos a 30°C.....	53

FIGURA 19. Comparação gráfica da solubilidade do PCL1 em termos de massa de PCL1 no solvente ₁ (1,2-dicloroetano) versus massa de solventes ₂ (○, n-hexano; □, álcool metílico; ◇, álcool etílico e, △, álcool álcool iso-propílico), a 30 °C.....	55
FIGURA 20. Curvas do ESL dos sistemas ternários: 1) polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + n-hexano (3); 2) polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + n-hexano (3), todos a 30°C.	56
FIGURA 21. Curva ESL para o sistema ternário polímero PCL2 (1) + clorofórmio (2) + n-hexano (3) a 30°C.....	58
FIGURA 22. Curva ESL para o sistema ternário polímero PCL 2+ 1,2-dicloroetano + n-hexano a 30°C.	60
FIGURA 23. Curva do ESL do sistema ternário: 1) polímero PCL2 (1) + solvente ₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente ₂ (n-hexano) (3); 2) polímero PCL2 (1) + solvente ₁ (clorofórmio) (2) + solvente ₂ (n-hexano) (3).....	60
FIGURA 24. Curva do ESL do sistema ternário: 1) polímero PCL1 (1) + solvente ₁ (clorofórmio) (2) + solvente ₂ (n-hexano) (3); 2) polímero PCL2 (1) + solvente ₁ (clorofórmio) (2) + solvente ₂ (n-hexano) (3).....	62
FIGURA 25. Curva do ESL do sistema ternário: 1) polímero PCL1 (1) + solvente ₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente ₂ (n-hexano) (3); 2) polímero PCL2 (1) + solvente ₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente ₂ (n-hexano) (3).....	62
FIGURA 26. Comparação gráfica entre a solubilidade do PCL1 (○) e do PCL2 (△) em termos de massa de PCL no solvente ₁ (clorofórmio) versus massa do PCL no solvente ₂ (n-hexano), a 30°C.....	63
FIGURA 27. Comparação gráfica entre a solubilidade do PCL1 (○) e do PCL2 (△) em termos de massa de PCL no solvente ₁ (1,2-dicloroetano) versus massa do PCL no solvente ₂ (n-hexano), a 30°C.....	64

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS POLÍMEROS UTILIZADOS NOS PROCESSOS DE MICROENCAPSULAÇÃO.	24
TABELA 2. TÉCNICAS DE MICROENCAPSULAÇÃO	27
TABELA 3. SOLVENTES UTILIZADOS COMO SOLVENTES ₁ E SOLVENTES ₂	35
TABELA 4. GRAU DE SOLUBILIDADE DO POLÍMERO PCL 1 EM SOLVENTES.	39
TABELA 5. EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO (DADOS EXPERIMENTAIS) PARA O SISTEMA PCL 1 (1) + SOLVENTE ₁ (2) + SOLVENTES ₂ (3) À 30 °C, ONDE X É A FRAÇÃO MÁSSICA.	42
TABELA 6. EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO (DADOS EXPERIMENTAIS) PARA O SISTEMA PCL 1(1) + SOLVENTE ₁ (2) + SOLVENTES 2(3) À 30 °C, ONDE X É A FRAÇÃO MÁSSICA.	49
TABELA 7. EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO (DADOS EXPERIMENTAIS) PARA O SISTEMA PCL ₂ (1) + CLOROFÓRMIO (2) + N-HEXANO (3) A 30°C, ONDE XI É A FRAÇÃO MÁSSICA.	57
TABELA 8. EQUILÍBRIO SÓLIDO- LÍQUIDO (DADOS EXPERIMENTAIS) PARA O SISTEMA PCL ₂ (1) + 1,2-DICLOROETANO (2) + N-HEXANO (3) A 30°C.....	59
TABELA 9. ESTRUTURA MOLECULAR E AS PRINCIPAIS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO PCL 1.	78
TABELA 10. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO SOLVENTE CLOROFÓRMIO	79
TABELA 11. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO SOLVENTE 1,2-DICLOROETANO.....	80
TABELA 12. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO SOLVENTE ₂ ÁLCOOL METÍLICO.....	81
TABELA 13. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO SOLVENTE ₂ ÁLCOOL ETÍLICO.....	82
TABELA 14. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO SOLVENTE ₂ ÁLCOOL ISO-PROPÍLICO	83
TABELA 15. PROPRIEDADES FÍSICO- QUÍMICAS DO SOLVENTE ₂ N-HEXANO.....	84
TABELA 16. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA CLOROFÓRMIO, POLÍMERO PCL ₁ E N-HEXANO	84
TABELA 17. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA CLOROFÓRMIO, POLÍMERO PCL ₁ E ÁLCOOL ISO-PROPÍLICO.....	85
TABELA 18. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA CLOROFÓRMIO, POLÍMERO PCL ₁ E ÁLCOOL METÍLICO.....	85

TABELA 19. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA CLOROFÓRMIO, POLÍMERO PCL1 E ÁLCOOL ETÍLICO.....	86
TABELA 20. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA DICLOROETANO, POLÍMERO PCL1 E HEXANO	86
TABELA 21. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA DICLOROETANO, POLÍMERO PCL1 E ÁLCOOL ETÍLICO.....	86
TABELA 22. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA DICLOROETANO, POLÍMERO PCL1 E ÁLCOOL ISO-PROPÍLICO.....	87
TABELA 23. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA 1,2-DICLOROETANO, POLÍMERO PCL1 E ÁLCOOL METÍLICO.....	87
TABELA 24. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA 1,2-DICLOROETANO, POLÍMERO PCL2 E N-HEXANO	88
TABELA 25. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA CLOROFÓRMIO, POLÍMERO PCL2 E N-HEXANO	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN - ácidos desoxirribonucleicos

a/o/a – emulsão múltipla água em óleo, em água

ARN - ácidos ribonucleicos

CL - ϵ -caprolactona

Mn – massa molecular

o/a – emulsão simples óleo e água

PCL – poli (ϵ -caprolactona)

PEGDA - poli (etileno glicol) diacrilato

PH – potencial hidrogênico

PHA - polihidroxialcanoatos

PHBV - poli (3-hidroxibutirato-co-hidroxivalerato)

PLA - poli (L-ácido láctico)

PLGA - ácido láctico e glicólico

PVA - álcool polivinílico

Tm – temperatura de fusão

Tg – temperatura de transição vítrea

1. INTRODUÇÃO

As técnicas de microencapsulação são bastante empregadas nas indústrias alimentícias, farmacêutica, médica, gráfica e cosmética (SILVA *et al.*, 2003). E pode ser definida como a tecnologia de empacotamento de partículas em cápsulas, as quais podem liberar seu conteúdo sob taxa e condições específicas. Na indústria de alimentos, encontram aplicação no revestimento de compostos de sabor, pigmentos, acidulantes, nutrientes, enzimas e conservantes (KAREL, 1988; AZEREDO, 2005).

Na literatura são descritas diversas técnicas de microencapsulação, que podem ser classificadas como métodos físicos, físico-químicos e químicos. Entre os métodos físico-químicos estão a coacervação simples, a coacervação complexa e a evaporação do solvente após emulsificação. Já nos métodos químicos estão a condensação ou a polimerização interfacial e a geleificação. Alguns dos métodos físicos são o revestimento com leite fluidizado, centrifugação e *secagem por atomização*, *spray chilling*, *spray cooling*, extrusão, extrusão centrífuga em múltiplos orifícios, co-cristalização e liofilização (QUINTANAR-GUERRERO, 1998, ASTOLFI, 2003, SHAHIDI & HAN, 1993, OLIVEIRA, 2009).

Os materiais poliméricos são a classe de materiais mais investigada no uso como material encapsulante no processo de microencapsulação. A poli(ϵ -caprolactona) (PCL) é um poliéster alifático semicristalino, sendo um polímero sintético e de caráter hidrofóbico. É conhecida por possuir boas propriedades mecânicas, capacidade de formar blendas com outros polímeros, além de ser biodegradável. Entre as suas características, destaca-se por ser um polímero biorreabsorvível e tem se mostrado biocompatível em diferentes tipos de células (MARIANI, 2010). Em virtude de suas propriedades o PCL é usado na encapsulação de agrotóxicos (SUAVE, *et al.*, 2006). Uma vez que a PCL pode ser obtida através da polimerização da ϵ -caprolactona (CL) através da reação de oxidação Bayer-Villing a partir de ciclohexanona, sendo que este é um monômero relativamente barato, o custo de produção da PCL não é muito elevado industrialmente (ALVES, 2008).

Na literatura estão disponíveis dados qualitativos de solubilidade do polímero PCL, como no trabalho de Bordes *et al.* (2010) que avaliou qualitativamente a

solubilidade do PCL em diferentes massas molares em diversos solventes na tentativa de substituir o diclorometano – um solvente com alto grau de toxicidade – por outros solventes em processos de microencapsulação. Porém não foi possível encontrar dados de equilíbrio de fases de sistemas que envolvessem o polímero PCL. Sendo assim, a motivação do presente trabalho foi obter dados de equilíbrio de fases de sistemas (polímero PCL e solventes orgânicos), pois embora as técnicas de microencapsulação apresentem metodologias distintas, em todas o conhecimento do comportamento do solvente e material encapsulante (polímeros) é fundamental.

1.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo avaliar as curvas de equilíbrio sólido-líquido do polímero (PCL) em solventes orgânicos e anti-solventes/co-solventes, visando melhorias no processo de microencapsulação de bioativos.

1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste trabalho compreendem:

1. Desenvolver metodologia para quantificar a curva de equilíbrio sólido-líquido;
2. Selecionar os solventes para os ensaios de solubilidade;
3. Selecionar os anti-solventes/co-solventes para os ensaios de solubilidade;
4. Avaliar as curvas de equilíbrio sólido-líquido.

Os experimentos do presente trabalho foram realizados no Laboratório de Termodinâmica e Operações de Separação (LATOS) e no Laboratório de Pesquisa Experimental.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Nesta revisão bibliográfica faz-se um enquadramento geral do trabalho experimental que será realizado através da abordagem sucinta de vários tópicos relacionados com o processo de microencapsulação de bioativos.

Desta forma, começa-se definindo o que se entende por microencapsulação, abordando-se em seguida os materiais de revestimento aplicados no processo, como o PCL, bem como algumas técnicas de microencapsulação.

2.1 Microencapsulados

A microencapsulação é um processo físico no qual um filme fino ou camada polimérica é aplicada para envolver quantidades microscópicas de certa substância ativa, podendo esta se apresentar no estado sólido, líquido ou gasoso, formando micropartículas denominadas microesferas ou microcápsulas, as quais podem liberar seu conteúdo sob taxas e condições específicas (MATIOLI, 2003; GHARSALLAOUI *et al.*, 2007; MAGILL, 1991). O material polimérico utilizado no revestimento da substância ativa forma uma rede tridimensional, onde o composto pode ser adsorvido, incorporado ou ligado covalentemente à superfície da partícula, formando sistemas de dissolução, dispersão ou sistemas porosos (CECHINEL FILHO *et al.*, 2003; SENHORINI, 2010; OLIVEIRA, 2007).

A estrutura da cápsula obtida depende das propriedades físico-químicas da substância ativa e do material de revestimento empregado, bem como, do processo tecnológico ao qual foi submetido. Junto a técnica de microencapsulamento está o nanoencapsulamento, que fornece partículas de dimensões de até 1 μm , enquanto as micropartículas apresentam diâmetro de 1 a 100 μm (JATO, 1997; OLIVEIRA, 2007).

Em termos de estrutura, as cápsulas podem ser divididas em dois grupos, micro ou nanocápsulas e micro ou nanoesferas. Nas micro ou nanocápsulas, as substâncias ativas estão contidas no seio (núcleo) da cápsula sólida e apresenta ao seu redor um invólucro da matriz utilizada na encapsulação, denominado sistema tipo reservatório. Já nas micro ou nanoesferas o princípio ativo encontra-se dissolvido ou disperso na estrutura sólida, seja por retenção ou adsorção à matriz,

denominado sistema matricial (SCHAFFAZICK *et al.*, 2002; SILVA *et al.*, 2003; AZEREDO, 2005). As micro ou nanocápsulas podem ser classificadas em cápsulas mono ou polinucleares. Nas mononucleares o princípio ativo está na forma de um único núcleo cercado pela matriz utilizada no processo, enquanto que, nas polinucleares, o ativo está subdividido em vários núcleos revestidos pela matriz. Já as micro ou nanoesferas podem ser classificadas como heterogêneas ou homogêneas. Nas esferas heterogêneas o material de núcleo encontra-se suspenso de forma não homogênea na matriz enquanto que, nas esferas homogêneas, a substância ativa está dissolvida em seu estado molecular e na matriz utilizada (SILVA *et al.*, 2003). A Figura 1 apresenta as duas formas de micropartículas.

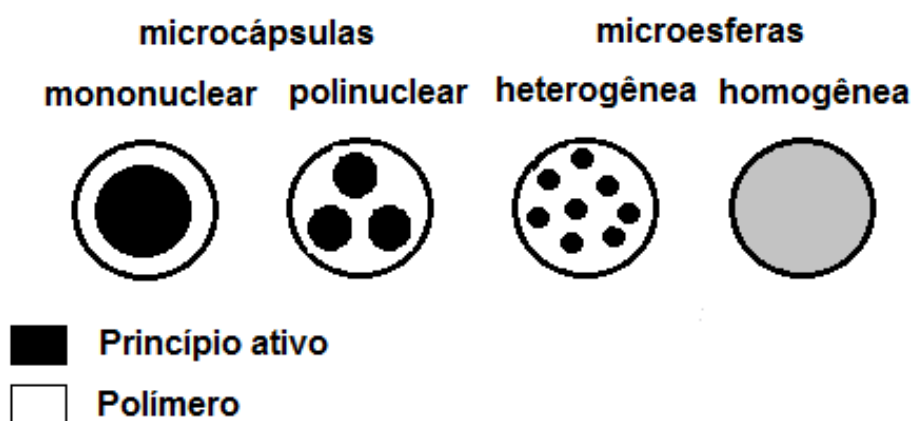


FIGURA 1. Tipos de nano/micropartículas poliméricas (FONTE: Adaptado de SILVA *et al.*, 2003).

De acordo com AZEREDO, 2005 e ASTOLFI FILHO, 2003, a indústria de alimentos utiliza o processo de microencapsulação com o intuito de:

1. Transformar líquidos em sólidos para uso em sistemas secos.
2. Reduzir as interações do núcleo com fatores ambientais, como luz, oxigênio e umidade.
3. Diminuir as taxas de evaporação de compostos voláteis ou de transferência de massa do material ativo para o ambiente externo.
4. Permitir que a liberação do material do núcleo ocorra lentamente, ou a partir da ocorrência de um certo evento, o que é denominado de *liberação controlada*,

podendo, portanto, referir-se ao controle do início da liberação ou da taxa de liberação da substância ativa.

5. Melhorar as condições de manuseio do material ativo através da redução da higroscopicidade, da prevenção da formação de aglomerados, da manutenção da integridade de sua estrutura e da dispersão uniforme do material ativo em uma mistura – principalmente quando utilizado em pequenas quantidades - atribuindo-lhe dimensões e superfície externa similares às dos demais componentes.

6. Mascarar o sabor e o odor do material ativo.

Dentre as substâncias que podem ser encapsuladas estão os compostos de sabor, pigmentos, acidulantes, nutrientes, enzimas e conservantes, dentre outros (KAREL, 1988; AZEREDO, 2005).

Para a nano/microencapsulação ser considerada um processo ideal segundo GIUNCHEDI & CONTE (1995), esta deve apresentar características como simplicidade, reprodutibilidade, rapidez, facilidade em transpor a escala industrial, além de ser pouco dependente da solubilidade do princípio ativo (fármaco) e da matriz encapsulante (polímero). Entretanto, como é mostrado a seguir, os processos tecnológicos de produção de microencapsulados é fortemente dependente da solubilidade.

2.2 Materiais utilizados como revestimento no processo de microencapsulação

Os materiais poliméricos, pela sua variedade, versatilidade e propriedades, são a classe de materiais mais investigada no processo de microencapsulação. O estudo das propriedades físicas, químicas e biológicas dos polímeros antes do processo de microencapsulação é de suma importância, já que as propriedades do polímero e do princípio ativo encapsulado influenciam diretamente na seleção do processo de microencapsulação (JAIN *et al.*, 1998; OLIVEIRA, 2009).

Muitos polímeros biodegradáveis, que podem ser de origem natural, sintética ou semissintética são descritos para utilização em processos de microencapsulação, contudo poucos são biocompatíveis, ou seja, a relação entre o polímero e o organismo não produzam efeitos indesejáveis (SILVEIRA, *et al*, 2004;

JAIN *et al*, 1998). Polímeros biodegradáveis são aqueles que sofrem degradação química *in vivo*, por hidrólise ou ação enzimática, originando produtos não tóxicos e biocompatíveis capazes de ser metabolizados e excretados pelas vias fisiológicas normais (SALTZMAN, 2011; COIMBRA, 2010). Os poliésteres, polifosfazenos, poliortoésteres, poliaminoácidos, polianidridos e as poliuretanas são exemplos de classes de polímeros sintéticos biodegradáveis utilizados na microencapsulação.

OLIVEIRA, 2009, em seu trabalho desenvolveu micropartículas de copolímero de ácido láctico e glicólico (PLGA) para a veiculação da heparina fracionada, utilizada no tratamento da trombose venosa profunda.

PLGAs são poliésteres relativamente hidrofóbicos, instáveis na presença de umidade e biodegradáveis a subprodutos atóxicos, produzido a partir de recursos renováveis (ROBINSON, 1995). Além da biodegradabilidade, os copolímeros de PLGA apresentam resistência e flexibilidade.

A principal vantagem do PLGA sobre outros polímeros biodegradáveis, como o poli (L-ácido láctico), PLA, é o fato do copolímero PLGA necessitar de um menor tempo para sua completa degradação, implicando menor probabilidade de reações adversas (OLIVEIRA, 2009).

Tal como os polímeros sintéticos, os polímeros naturais e seus derivados são também bastante utilizados no processo de microencapsulação. Os polímeros naturais são polímeros produzidos por organismos vivos. Estes incluem as proteínas, os ácidos ribonucleicos (ARN) e ácidos desoxirribonucleicos (ADN), os polissacarídeos, e outros polímeros como a borracha natural e alguns poliésteres. Os derivados de polímeros naturais, também designados por semissintéticos, são polímeros naturais modificados quimicamente (COIMBRA, 2010).

Os polissacarídeos, devido a sua diversidade de estruturas químicas e de propriedades físicas são muito utilizados no processo de microencapsulação, destinados às mais diversas aplicações. O que torna esta classe de polímeros naturais atrativa, é que além de ser abundante e de fácil obtenção, é biodegradável e biocompatível. Além disto, muitos polissacarídeos possuem propriedades reológicas favoráveis, como capacidade de gelificar em certas condições físicas e químicas (RINAUDO, 2008). A isto somam-se a facilidade de processamento destes nas mais diversas formas, como, filmes, partículas, fibras, cápsulas, e a disponibilidade de um grande número de grupos funcionais - grupos hidroxilo - o

que possibilita que estes polímeros possam ser sujeitos facilmente a um grande número de modificações químicas (COIMBRA, 2010).

Polímeros de base proteica também exibem uma extensa aplicação, e entre os mais utilizados e investigados, encontram-se algumas proteínas de origem animal como a albumina, a fibrina, o colagênio e a gelatina (BREEN *et al.*, 2009; WALLACE *et al.*, 2003; LEE *et al.*, 2007; COIMBRA, 2010). Contudo, devido à origem animal da maioria destes materiais, o risco de imunogenicidade e de transmissão de vetores patogênicos sempre estão associado aos mesmos.

COIMBRA, 2010 em seu trabalho preparou um sistema de liberação controlada com base em três polímeros de origem natural. No primeiro sistema investigado, o polissacarídeo pectina foi quimicamente modificado através da introdução na sua estrutura de grupos terminais vinílicos ou metacrílicos. Os derivados de pectina assim obtidos, por si só ou em conjunto com o micrômero poli(etileno glicol) diacrilato (PEGDA), foram utilizados na formação de hidrogéis químicos preparados por fotoreticulação. O segundo sistema estudado envolveu a preparação e caracterização de esponjas de pectina e quitosano, as quais foram obtidas a partir da liofilização dos complexos polielectrolíticos (PECs) formados, em meio aquoso, entre os dois polissacarídeos. Por fim, o terceiro sistema envolveu a utilização do poliéster de origem natural poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato), PHBV, o qual foi investigado enquanto matriz para imobilização do anti-inflamatório não esteroide flurbiprofeno em micropartículas preparadas pelo método da extração/evaporação do solvente numa emulsão óleo/água, utilizando o clorofórmio como fase orgânica e o álcool polivinílico (PVA) como surfactante.

No que diz respeito a blends com outros polímeros biodegradáveis, a poli(ϵ -caprolactona) (PCL) é muito investigada, podendo atuar como um plastificante (WESSLER, 2007). Na Tabela 1 está apresentado o PCL devido as suas propriedades promissoras no processo de microencapsulação de bioativos.

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS POLÍMEROS UTILIZADOS NOS PROCESSOS DE MICROENCAPSULAÇÃO.

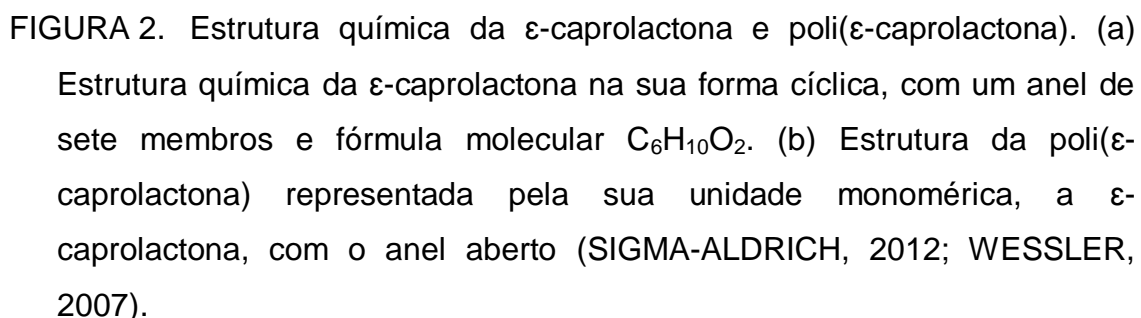
Polímero	Características	Uso	Vantagens
PLGA	Hidrofóbicos	(OLIVEIRA, 2009) desenvolveu micropartículas de	Biodegradabilidade
	Instáveis em umidade	(PLGA) para a	Resistência
	Biodegradáveis	veiculação da	Flexibilidade
		heparina	PLGA necessita
		fracionada	menor tempo para se degradar
Polissacarídeos	Capacidade de gelificação	(COIMBRA, 2010) preparou um sistema de	Abundante
	Biodegradável	liberação	Fácil obtenção
	Biocompatível	controlada com base em três polissacarídeos	Facilidade de processamento
Polímeros de base proteica	Biodegradável	Utilizados no processo de microencapsulação	Abundante
	Biocompatível		Fácil obtenção

2.2.1 Poli (ϵ -caprolactona) (PCL)

Na área dos materiais bioreabsorvíveis a família dos poli(α -hidróxi ácidos) tem se mostrado promissora, sendo a sua grande vantagem a forma como se degrada, pois ocorre por hidrólise de suas ligações ésteres, onde os produtos resultantes da degradação são completamente absorvidos pelo organismo (REZWAN *et al.*, 2006, PINTO, 2007).

Dentre os poli(α -hidróxi ácidos) está a poli(ϵ -caprolactona) (PCL), que é um poliéster alifático, de cadeia linear, semicristalino, com grau de cristalinidade de 50%, de caráter hidrofóbico, sendo sintetizada por meio de polimerização por

Uma vez que a PCL pode ser obtida através da polimerização da ϵ -caprolactona (CL) através da reação de oxidação Bayer-Villing a partir de ciclohexanona, sendo que este é um monômero relativamente barato, o custo de produção da PCL não é muito elevado industrialmente (ALVES, 2008). A Figura 2 mostra a estrutura química do monômero ϵ -caprolactona e do polímero poli(ϵ -caprolactona).



25

a poli(ϵ -caprolactona) é solúvel em diversos solventes orgânicos, como em clorofórmio, tetracloreto de carbono, benzeno, tolueno, ciclohexano e 2-nitropropano à temperatura ambiente. Apresenta baixa solubilidade em acetona, 2-butanona, acetato de etila, dimetilformamida e acetonitrila, e é insolúvel nos álcoois isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-propanol, e em éter de petróleo e dietílico (SANTOS, 2011).

Na literatura estão disponíveis dados qualitativos de solubilidade do polímero PCL, porém não foi encontrado curvas de equilíbrio sólido-líquido dos sistemas solvente + polímero PCL. Estes dados são de suma importância nos processos de microencapsulação, pois em alguns métodos como a extrusão trabalham na região heterogênea sólido-líquida, já outros processos como o secagem por atomização, se aplicam na região homogênea sólido-líquido do sistema.

2.3 Métodos de produção de microencapsulados

Diversas metodologias são aplicadas para a produção de microcápsulas, que são classificadas como métodos físicos, químicos ou físico-químicos. Na Tabela 2 estão apresentadas algumas técnicas de microencapsulação.

TABELA 2. TÉCNICAS DE MICROENCAPSULAÇÃO

Classificação	Método de Microencapsulação
Físicos	Revestimento com leite Fluidizado
	Centrifugação
	Secagem por atomização
	<i>Spray chilling</i>
	<i>Spray cooling</i>
	Extrusão
	Extrusão centrífuga em múltiplos orifícios
Físico-químicos	Co-cristalização Liofilização
	Coacervação simples
	Coacervação complexa
	Evaporação do solvente após emulsificação
Químicos	Condensação
	Geleificação
	Polimerização interfacial
	Inclusão molecular

FONTE: QUINTANAR-GUERRERO, 1998; ASTOLFI, 2003; SHAHIDI & HAN, 1993; OLIVEIRA, 2009; LEIMANN, 2008.

Uma técnica de microencapsulação para ser considerada ideal deve ser simples e reprodutível, e a sua seleção depende das propriedades do agente encapsulante, bem como do material ativo a ser utilizado (KISSEL 2006, OLIVEIRA, 2009).

2.3.1 Métodos físicos

2.3.1.1 Microencapsulação por Secagem por atomização

Na indústria de alimentos a secagem por atomização é uma das técnicas de microencapsulação mais antiga, foi empregada na década de 1930 na preparação dos primeiros compostos de sabor encapsulados (AZEREDO, 2005). Esta metodologia é atrativa devido à grande disponibilidade de equipamentos e a

possibilidade de aplicação de uma grande variedade de agentes encapsulantes (SILVA, 2007).

A microencapsulação por secagem por atomização fundamenta-se na obtenção de uma matriz que retém o composto de interesse na sua estrutura (TEUNOU & PONCELET, 2002). A formação da micropartícula por secagem por atomização ocorre pela rápida perda de umidade da gotícula aspergida pelo atomizador e com conseqüente formação de uma matriz rígida composta pelo material de revestimento (ALVIM, 2005; RÉ, 1998). Sendo assim, forma-se uma emulsão ao misturar o princípio ativo a ser encapsulado a uma solução que constitui o material encapsulante. O líquido desta solução evapora formando uma membrana ao redor das gotas do princípio ativo, ao ser atomizado dentro do secador (VILA JATO, 1999) (SUAVE *et al.*, 2006). Na Figura 3 está apresentado o fluxograma do processo de microencapsulação por secagem por atomização.

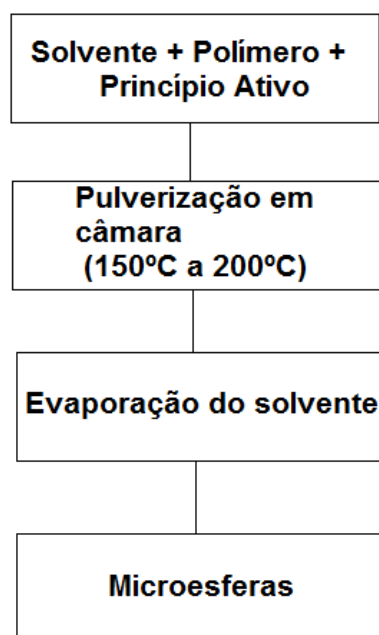


FIGURA 3. Fluxograma do processo secagem por atomização (adaptado de SUAVE, 2006 e SCHER, 1999)

Com o intuito de diversificar e aprimorar as metodologias de microencapsulação são realizadas associações entre processos de produção de microcápsulas. Cápsulas formadas por processos como gelificação iônica, coacervação, inclusão molecular, dentre outros, são desidratadas por processos de

secagem por atomização e liofilização, geralmente com o propósito de aumentar a estabilidade ao armazenamento, melhorar a manuseabilidade e aplicabilidade (LAMPRECHT *et al.*, 2001; ONEDA & RÉ, 2003; MARTINS, 2003, ALVIM, 2005).

É possível observar a importância do estudo da solubilidade tanto do polímero, quanto do encapsulado, no solvente utilizado no processo de microencapsulação, de forma a se evitar precipitação indesejada ou sob o risco de não se promover o perfeito contato entre o polímero e o encapsulado.

2.3.2 Métodos Físico-químicos

2.3.2.1 Coacervação

O processo de coacervação pode ser simples ou complexo, e consiste na separação de duas fases líquidas em sistemas coloidais, sendo o coacervado a fase mais concentrada no componente coloidal, e a solução de equilíbrio a outra fase. É caracterizada pela coexistência de duas fases líquidas e em equilíbrio (NOGUEIRA, 2011; LEIMANN, 2008).

Esta metodologia é amplamente empregada na encapsulação de compostos hidrofóbicos como: óleos, óleos essenciais e flavorizantes. Entretanto, o processo pode ser realizado em fase aquosa ou em meio orgânico. Neste último caso, é possível o encapsulamento de compostos hidrossolúveis (SZENTE & SZEJTLI, 1986; NOGUEIRA, 2011; LEIMANN, 2008).

A coacervação simples é um processo fundamentado na dessolvatação das moléculas do polímero promovendo interações polímero-polímero em detrimento das interações polímero-solvente, em resposta as alterações físico-químicas do meio, como variação de pH, temperatura. Já na forma complexa, dois tipos de cargas opostas interagem na separação de fases, o que ocasiona a neutralização mútua entre os dois colóides em solução aquosa (TRUBIANO, 1998; SZENTE & SZEJTLI, 1986; NOGUEIRA, 2011, RAPOSOA, 2003).

A técnica de microencapsulação por coacervação é basicamente constituída por três etapas, que estão representadas no fluxograma da Figura 4.

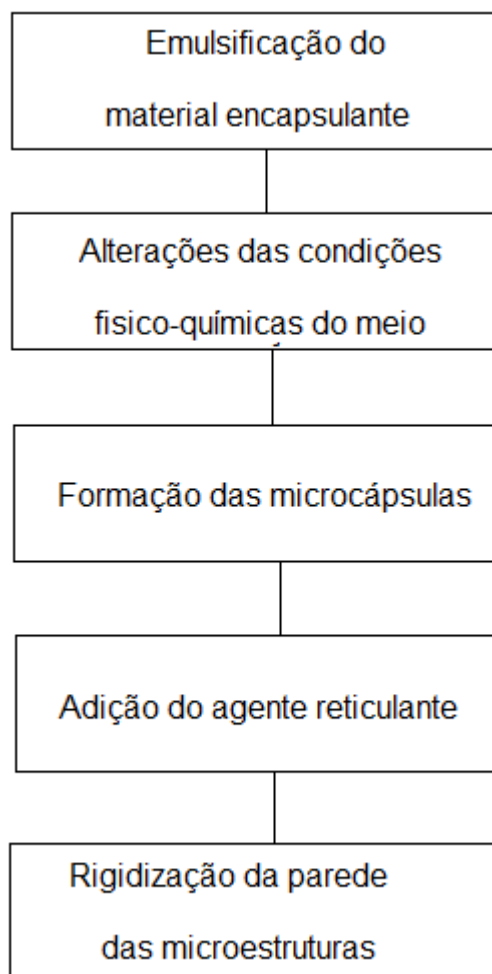


FIGURA 4. Fluxograma do processo coacervação (FONTE: WEINBRECK *et al.*, 2005; GUPTA & BOHIDAR, 2005; RAPOSOA, 2003).

2.3.2.2 Emulsificação/Evaporação

A técnica de microencapsulação por emulsificação/evaporação do solvente pode ser empregada na encapsulação de princípio ativo a partir de emulsões simples ou múltiplas. A partir de emulsões simples óleo e água (o/a), o material encapsulante é dissolvido em um solvente orgânico e nesta fase o princípio ativo é dissolvido ou disperso na sua fase interna. Em seguida, a fase interna é emulsificada na fase externa, a qual contém um estabilizante da emulsão (tensoativo). Então as micropartículas são filtradas ou separadas por centrifugação (O'DONNELL & MCGINITY, 1997; ZULIAN, 2006; SUAVE, 2006). Partindo de

emulsões múltiplas água em óleo, em água (a/o/a), uma solução aquosa do princípio ativo é emulsificada em uma solução orgânica contendo o material encapsulante. Após esta etapa, essa emulsão primária (a₁/o) é emulsificada em uma fase externa aquosa, onde está o agente emulsificante. Emulsões múltiplas podem ser empregadas para obtenção de micropartículas contendo princípios ativos hidrofílicos (HERRMANN E BODMEIER, 1995; ZULIAN, 2006). Na Figura 5 está apresentado o fluxograma do processo de emulsificação-evaporação do solvente em uma emulsão o/a.

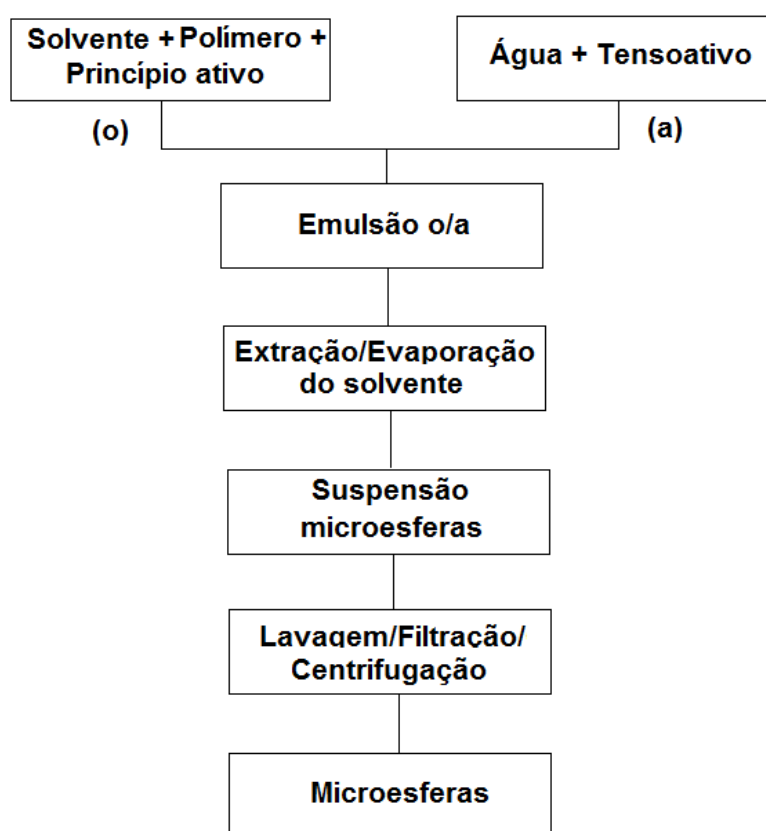


FIGURA 5. Fluxograma do processo de microencapsulação por emulsão o/a (adaptado de VILA JATO, 1999 e SUAVE, 2006).

Conforme é possível verificar na Figura 5, este método consiste basicamente em dissolver o polímero, tal como o PCL em um solvente orgânico imiscível em água, como o clorofórmio e 1,2-dicloroetano. O princípio ativo é dissolvido previamente na fase orgânica onde encontra-se o polímero. Esta fase orgânica é

emulsificada por agitação mecânica numa fase aquosa que contem o tensoativo do tipo O/A. Em seguida o solvente orgânico contido na emulsão O/A, é evaporado sob agitação mecânica ou por pressão reduzida, seguida de lavagem, filtração e centrifugação. As micropartículas são dispersas sob a forma de precipitação no meio aquoso (ZULIAN, 2006).

As propriedades físico-químicas do solvente orgânico, do material encapsulante e do princípio ativo, bem como as suas respectivas concentrações na fase orgânica, a velocidade de agitação, a temperatura e a velocidade de evaporação do solvente orgânico influenciam nas características das micropartículas obtidas por emulsificação/evaporação de solvente (ZULIAN, 2006).

Ao escolher o solvente que estará presente na fase orgânica, é preciso estar atento a miscibilidade deste solvente com a água, bem como a capacidade de solubilizar o material encapsulante, com o princípio ativo, além de certificar que se trata de um solvente de baixa toxicidade (O'DONNELL & MCGINITY, 1997; BIRNBAUM *et al.*, 2000). Micropartículas com qualidade superior são obtidas a partir do uso de solventes com baixa solubilidade em água, já que as emulsões são mais estáveis. No que diz respeito a solventes imiscíveis com a água, na etapa de eliminação do solvente, estes apresentam uma menor difusão através da fase aquosa. Sendo assim, a taxa de precipitação do material encapsulante é reduzida na etapa da formação das micropartículas e possibilita a difusão do princípio ativo para a fase aquosa, diminuindo sua encapsulação (BODMEYER e MCGINITY, 1988; ZULIAN, 2006).

2.4 Equilíbrio de fases

O conhecimento do equilíbrio de fases de um sistema é essencial para o desenvolvimento e planejamento de um processo de microencapsulação, visto que as quantidades necessárias dos solventes são determinadas a partir destes dados. A fim de compreender o comportamento apresentado por duas ou mais fases que estão em contato, são empregados como base os dados termodinâmicos do equilíbrio de fases, através de fórmulas que abrangem propriedades mensuráveis como temperatura, pressão e composição, além de propriedades termofísicas

como entalpia de fusão, capacidades caloríficas e outras mais (BOROS, 2005; GOLÇALVES, 2004, SOUZA, 2011).

A condição de equilíbrio estabelece uma condição dinâmica, onde os componentes estão sendo transferidos entre as fases, e estas taxas de transferência são tais que não há mudança no balanço macroscópico do sistema. O estado de equilíbrio é uma condição onde as propriedades do sistema não variam ao longo de tempo, contudo, uma alteração na temperatura, na pressão e/ou na composição de um sistema em equilíbrio, resultará em aumento da energia livre e em possível mudança espontânea para um outro estado no qual a energia livre seja reduzida (TESTER, 1997; KRIP, 2002).

Quando os componentes de uma mistura encontram-se em equilíbrio sólido-líquido, estes possuem a capacidade de apresentar comportamentos distintos, proporcionando a geração de alguns tipos de sistemas, cada um com características próprias. O diagrama de fase representa as relações entre os diversos estados de uma determinada substância. Logo, com os sistemas de equilíbrio sólido-líquido, formam-se muitos tipos de diagramas de fase, que podem ser complexos ou não (SHIBUYA *et al.*, 1993; NYLVT, 1977; SOUZA, 2011).

No sentido que o estudo do equilíbrio de fases do sistema é essencial ao projetar um processo de microencapsulação, o presente trabalho terá como finalidade avaliar o comportamento do polímero PCL frente a solventes e não-solventes. A escolha do polímero PCL como objeto deste estudo, justifica-se por este apresentar propriedades fundamentais no que se refere a um material de revestimento com a finalidade de microencapsulação; como biodegradabilidade, boas propriedades mecânicas, capacidade de formar blendas com outros polímeros, ser biocompatível, além de ser obtido por oxidação de um monômero relativamente barato. Para a solubilização do polímero PCL são tradicionalmente empregados solventes clorados, sendo assim estudaremos o seu comportamento frente a solventes como clorofórmio e 1,2-dicloroetano. Visto que em alguns processos de microencapsulação existe o interesse de separação envolvendo uma fase sólida e uma fase líquida, faz-se necessário o conhecimento do comportamento destes solventes frente a alguns não-solventes, e neste caso serão investigado o comportamento de alguns álcoois e n-hexano como não-solventes.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho foram levantadas curvas de equilíbrio sólido-líquido (ELS) dos polímeros PCL Mn:70000-90000 (PCL 1) e PCL Mn:2000 (PCL 2). Foram utilizados desde solventes tradicionalmente empregados no processo de microencapsulação, como o clorofórmio, quanto solventes alternativos como 1,2 dicloroetano, que foram designados de solventes₁. As curvas de equilíbrio sólido-líquido serão realizada frente aos solventes₂, como álcool metílico, álcool etílico, álcool iso-propílico e o n-hexano.

As curvas de equilíbrio sólido-líquido foram obtidas a partir dos seguintes sistemas ternários:

- 1) PCL 1 + clorofórmio + n-hexano
- 2) PCL 1 + clorofórmio + álcool metílico
- 3) PCL 1 + clorofórmio + álcool etílico
- 4) PCL 1 + clorofórmio + álcool iso-propílico
- 5) PCL 1 + 1,2-dicloroetano + n-hexano
- 6) PCL 1 + 1,2-dicloroetano + álcool metílico
- 7) PCL 1 + 1,2-dicloroetano + álcool etílico
- 8) PCL 1 + 1,2-dicloroetano + álcool etílico

Com o intuito de verificar se a massa molecular do biopolímero PCL influencia na curva de equilíbrio sólido-líquido, avaliou-se também os sistemas ternário:

- 1) PCL 2 + clorofórmio + n-hexano
- 2) PCL 2 + 1,2-dicloroetano + n-hexano

Na Tabela 3 estão descritos os solventes₁ e solventes₂.

TABELA 3. SOLVENTES UTILIZADOS COMO SOLVENTES₁ E SOLVENTES₂.

Solvente ₁	Solvente ₂
Clorofórmio	n-hexano
1,2-dicloroetano	Álcool metílico
	Álcool etílico
	Álcool iso-propílico

3.1 Material

3.1.1 Polímero PCL

Os polímeros selecionados para o estudo no presente trabalho foram o PCL de massa molecular entre 70000-90000 da Sigma-Aldrich e o PCL com massa molecular 2000 da Acros Organics, os quais não foram submetidos a nenhum processo de purificação.

3.1.2 Solventes₁

Foram realizadas curvas de equilíbrio sólido-líquido utilizando-se 2 solventes: clorofórmio de procedência da Carlo Erba e 1,2-dicloroetano da Vetec. Os solventes não foram submetidos a nenhum pré-tratamento antes dos testes.

3.1.3 Solventes₂

Foram realizadas curvas de equilíbrio sólido-líquido utilizando-se 4 solventes₂: n-hexano e álcool etílico de procedência da Carlo Erba e álcool metílico e álcool iso-propílico da Biotec. Os solventes não foram submetidos a nenhum pré-tratamento antes dos testes.

3.1.4 Aparato experimental

Na Figura 6 está apresentado o aparato experimental do ensaio.

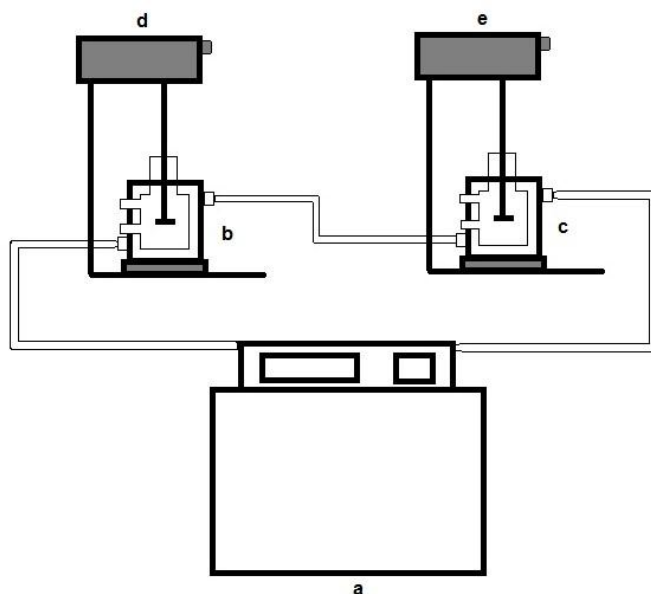


FIGURA 6. Diagrama esquemático do aparato experimental, a) banho termostático (521D Nova Ética); b, c) células de equilíbrio de vidro encamisadas; d, e) sistema de agitação (RW 20 Digital IKA). (FONTE: Adaptado de TRES, et al., 2007).

O aparato experimental consiste em duas células de equilíbrio encamisadas construídas em vidro pirex com capacidade de 60 mL com tampa, conectadas em paralelo a um banho termostático 521D Nova Ética, com temperatura programada a 30 °C, sendo que esta leitura é realizada no visor digital do equipamento. A água que sai do banho circula na parte encamisada da célula para que esta se mantenha na temperatura desejada. A célula é provida de agitação através de um agitador mecânico RW 20 Digital IKA com agitação a 400 rpm posicionado em seu interior, e uma seringa é utilizada para a titulação do terceiro componente do sistema (solvente₂) pelo orifício de entrada da célula de equilíbrio. A existência de duas células de equilíbrio encamisadas conectadas ao banho termostático, justifica-se a fim de agilizar o experimento, já que é possível fazer a leitura de dois pontos diferentes ao mesmo tempo.

3.1.5 Determinação do ponto de turbidez

A temperatura investigada no presente trabalho foi 30 °C. A escolha desta temperatura relativamente baixa é em função da alta volatilidade dos solventes,

contudo não foram utilizadas temperaturas menores, já que temperaturas muito baixas poderiam aumentar a viscosidade do meio, dificultando assim a realização do experimento.

As curvas de equilíbrio sólido-líquido dos sistemas ternários à temperatura constante foram determinadas utilizando o método do ponto de turbidez, que consiste na titulação da mistura de dois componentes homogêneos com massas conhecidas por um terceiro componente até a observação do turvamento da solução, o que indica a heterogeneidade do meio em decorrência da separação das fases (ESL).

O procedimento experimental consistia no acionamento do banho termostático, ajustando-se na temperatura de 30 °C. Para a obtenção de cada ponto da curva de (ESL) do sistema ternário era realizado o seguinte procedimento: Adicionava-se cerca de 10 mL de solvente (clorofórmio ou 1,2-dicloroetano) em uma seringa e pesava-se em uma balança analítica eletrônica FA-2104N BIOPRECISA. Pesava-se na mesma balança uma determinada quantidade de polímero (o primeiro ponto da curva sempre era obtido com aproximadamente 0,1 g do polímero). Transferia-se o solvente e o polímero no interior das células, pesava-se a seringa vazia para calcular o peso do solvente por diferença, e acionava-se o sistema de agitação mecânica. Decorrido aproximadamente 20 minutos, quando a solução estivesse totalmente translúcida, adicionava-se com uma seringa quantidade conhecida do solvente₂ (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico), sob agitação. O procedimento para quantificar o quanto de solvente₂ era utilizado foi o mesmo que para o solvente₁. Adicionava-se o solvente₂ até que a solução se apresentasse turva. O sistema era então mantido sob agitação por mais três minutos para que fosse possível certificar-se que o sistema não tornar-se-ia homogêneo novamente. Os pontos das curvas (ELS) foram obtidos com aproximadamente as seguintes massas de polímero: 0,1 g; 0,2 g; 0,4 g; 0,8 g; 1,0 g; 2,0 g; 3,0 g; 4,0 g; 5,0 g; 6,0 g e assim por diante, até que o solvente não fosse mais capaz de solubilizar o polímero.

O elevado consumo de reagentes impossibilitou a realização de triplicatas dos experimentos.

3.1.6 Determinação de solubilidade

A determinação da solubilidade do polímero no solvente foi realizada adicionando-se com uma seringa aproximadamente 10 mL de solvente (clorofórmio ou 1,2-dicloroetano) no interior da célula e uma quantidade conhecida de polímero, sob agitação mecânica. Em seguida mais uma quantidade de polímero foi adicionado até a observação do turvamento da solução, indicando saturação do meio. A cada etapa adicionava-se uma quantidade maior de polímero. O procedimento repetiu-se até que o polímero não fosse mais capaz de solubilizar-se no solvente. A massa de solvente utilizado foi quantificada da mesma forma que no experimento 3.2.1.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção estão apresentadas as curvas de ESL obtidas experimentalmente a partir do método do ponto de turbidez dos sistemas ternários e o grau de solubilidade do polímero PCL1. A seção está dividida em: 1) Solubilidade do polímero PCL1; 2) Equilíbrio sólido-líquido dos sistemas envolvendo polímero PCL1 (1) + solvente₁ (clorofórmio) (2) + solvente₂ (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico) (3); Equilíbrio sólido-líquido dos sistemas envolvendo polímero PCL1 (1) + solvente₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente₂ (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico) (3); Equilíbrio sólido-líquido dos sistemas envolvendo polímero PCL2 (1) + solvente₁ (clorofórmio) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3); Equilíbrio sólido-líquido dos sistemas envolvendo polímero PCL2 (1) + solvente₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3).

4.1. Solubilidade do PCL1

A solubilidade do polímero PCL1 em solventes como o clorofórmio e o 1,2-dicloroetano, foi mensurado conforme a metodologia citada no item 3.2.3 deste trabalho. Na Tabela 4 estão apresentados os valores obtidos para o grau de solubilidade do polímero PCL1 nos respectivos solventes.

TABELA 4. GRAU DE SOLUBILIDADE DO POLÍMERO PCL 1 EM SOLVENTES.

	Massa do Solvente (g)	Massa do Polímero (g)	Solubilidade (g/g)
Clorofórmio	7,7769	10,0702	1,2949
1,2 Dicloroetano	5,6796	5,0216	0,8841

A partir dos dados apresentado na Tabela 4 é possível conhecer qual é a concentração máxima de polímero PCL1 que os respectivos solventes são capazes de solubilizar. Não foi encontrado dados quantitativos na literatura de solubilidade do PCL nos solventes clorofórmio e 1,2 dicloroetano.

4.2. Equilíbrio Sólido Líquido PCL1

Com o objetivo de conhecer o comportamento do polímero PCL1 frente a solventes (clorofórmio e 1,2-dicloroetano) e a não solventes (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico), determinou-se experimentalmente a partir do método do ponto de turbidez as curvas de equilíbrio sólido-líquido dos sistemas ternários apresentados a seguir.

4.2.1. Metodologia empregada para a formação das curvas de ESL dos sistemas

Na Figura 7 está apresentada a curva do equilíbrio sólido-líquido (ESL) do sistema ternário: polímero (1) + solvente₁ (2) + solvente₂ (3) e os pontos do sistema homogêneo: polímero (1) + solvente₁ (2). Os pontos preenchidos representam a solução composta apenas por polímero e solvente a 30 °C. Conforme adicionava-se solvente₂ na solução eram obtidos os pontos sem preenchimento, no caso ESL do sistema ternário estudado. O ponto representado pelo quadrado sem preenchimento representa o momento em que ocorreu um equilíbrio líquido-líquido-sólido (ELLS) no sistema ternário, onde o solventes₁ e o solvente₂ não conseguiam mais se homogeneizar. Do lado esquerdo da curva de ESL do sistema ternário é a região heterogênea sólido-líquida, e do lado direito a região homogênea. Neste trabalho não foram levantados os dados do ELLS do sistema.

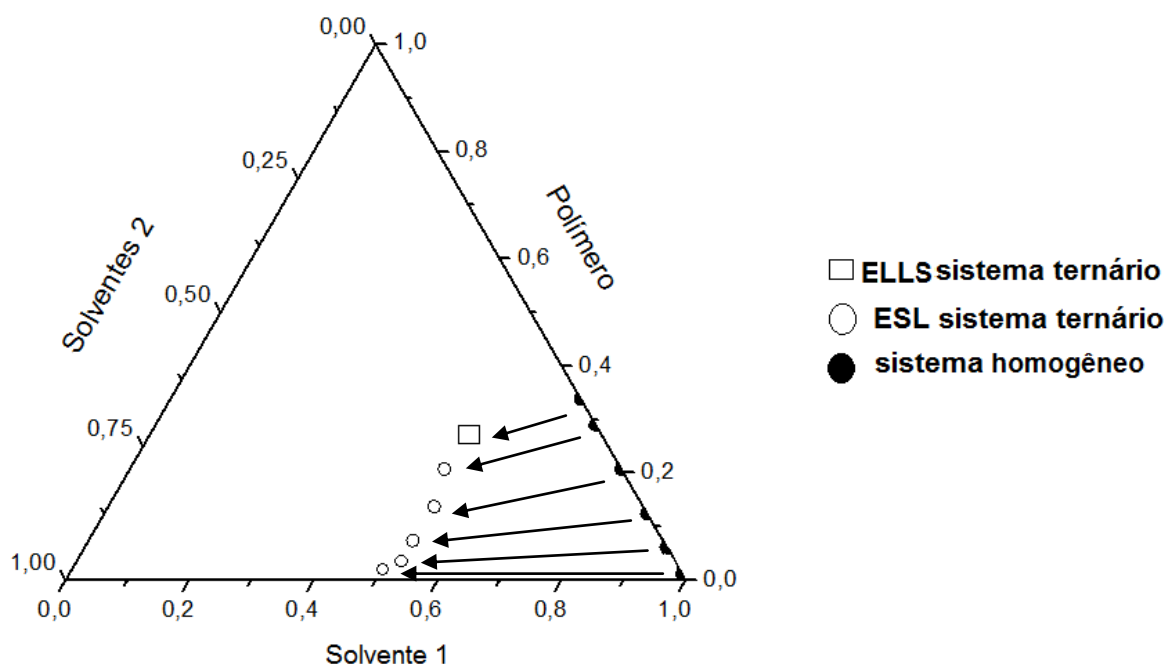


FIGURA 7. Curva do ESL do sistema ternário (polímero (PCL1) (1) + solvente₁ (Clorofórmio) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3)) e os pontos do sistema homogêneo (polímero (PCL1) + solvente₁ (Clorofórmio)), ambos a 30 °C.

4.2.1. Sistema PCL 1 + Clorofórmio + Solventes₂

Avaliou-se nesta seção o comportamento das curvas de equilíbrio sólido-líquido do PCL1 solubilizado em clorofórmio (solvente₁), frente a alguns não-solventes (solventes₂), como o n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico.

Os valores de ESL obtidos experimentalmente dos sistemas ternários: PCL1 (1) + solvente₁ (clorofórmio) (2) + solvente₂ (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico) (3) estão exibidos na Tabela 5.

TABELA 5. EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO (DADOS EXPERIMENTAIS) PARA O SISTEMA PCL 1 (1) + SOLVENTE1 (2) + SOLVENTES2 (3) À 30 °C, ONDE X É A FRAÇÃO MÁSSICA.

X_1	X_2	X_3	Tipo do Equilíbrio
PCL 1 (1) + clorofórmio (2) + n-hexano (3)			
0,0074	0,5246	0,4680	ESL
0,0132	0,5335	0,4532	ESL
0,0274	0,5324	0,4402	ESL
0,0347	0,5268	0,4385	ESL
0,0742	0,5235	0,4023	ESL
0,1373	0,5261	0,3366	ESL
0,2070	0,5078	0,2852	ESL
0,2652	0,5194	0,2155	ELLS
PCL 1 (1) + clorofórmio (2) + álcool metílico (3)			
0,0119	0,4504	0,5377	ESL
0,0269	0,4525	0,5205	ESL
0,0503	0,4549	0,4948	ESL
0,0579	0,4523	0,4899	ESL
0,1092	0,4488	0,4420	ESL
0,1749	0,4322	0,3929	ESL
0,2228	0,4280	0,3492	ELLS

X_1	X_2	X_3	Tipo do Equilíbrio
PCL 1(1) + clorofórmio(2) + álcool etílico(3)			
0,0093	0,3729	0,6178	ESL
0,0190	0,3846	0,5964	ESL
0,0418	0,3837	0,5745	ESL
0,0520	0,3826	0,5654	ESL
0,0948	0,3833	0,5219	ESL
0,1448	0,3875	0,4677	ESL
0,1968	0,3820	0,4212	ELLS
PCL 1 (1) + clorofórmio (2) + álcool iso-propílico (3)			
0,0067	0,2364	0,7569	ESL
0,0133	0,2439	0,7428	ESL
0,0257	0,2480	0,7263	ESL
0,0338	0,2506	0,7156	ESL
0,0682	0,2612	0,6706	ESL
0,1017	0,2622	0,6361	ESL
0,1531	0,2827	0,5642	ESL
0,1808	0,2726	0,5466	ESL
0,2181	0,2515	0,5304	ELLS

X_i – fração mássica do componente i ; ELLS – equilíbrio líquido-líquido-sólido

A partir dos dados de ESL apresentados na Tabela 5, foi possível expressar graficamente as curvas de ESL dos respectivos sistemas ternários. As curvas de ESL estão apresentadas nas Figuras 8, 9, 10 e 11.

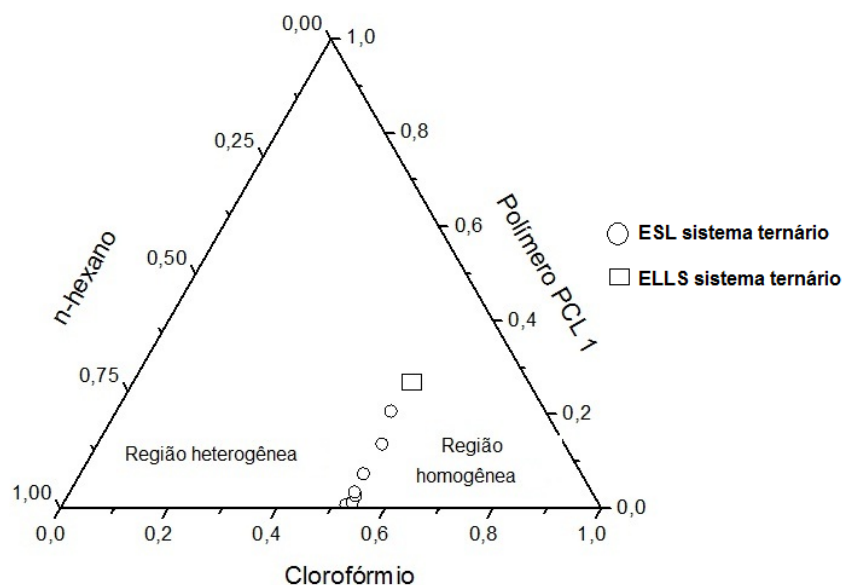


FIGURA 8. Curva do ESL do sistema ternário: polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + n-hexano (3) a 30°C.

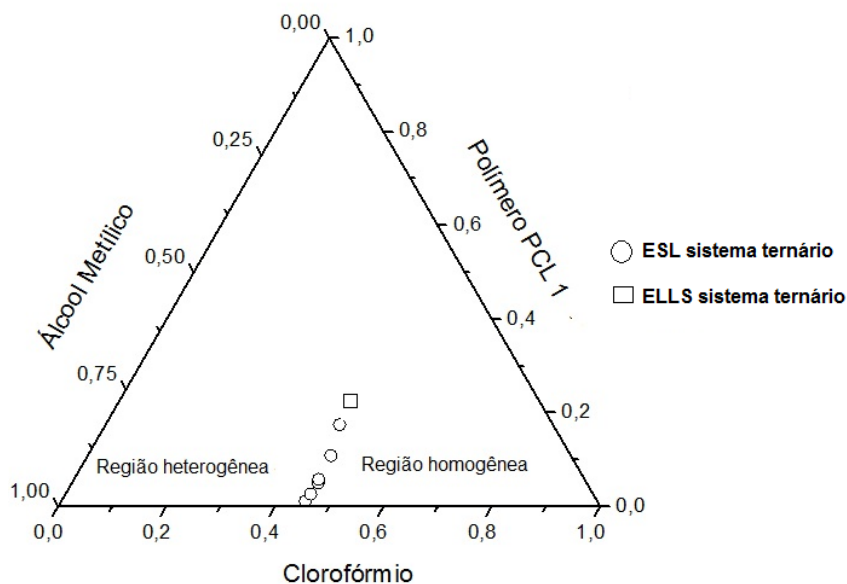


FIGURA 9. Curva do ESL do sistema ternário: polímero PCL1 (1)+ clorofórmio (2) + álcool metílico (3) a 30°C.

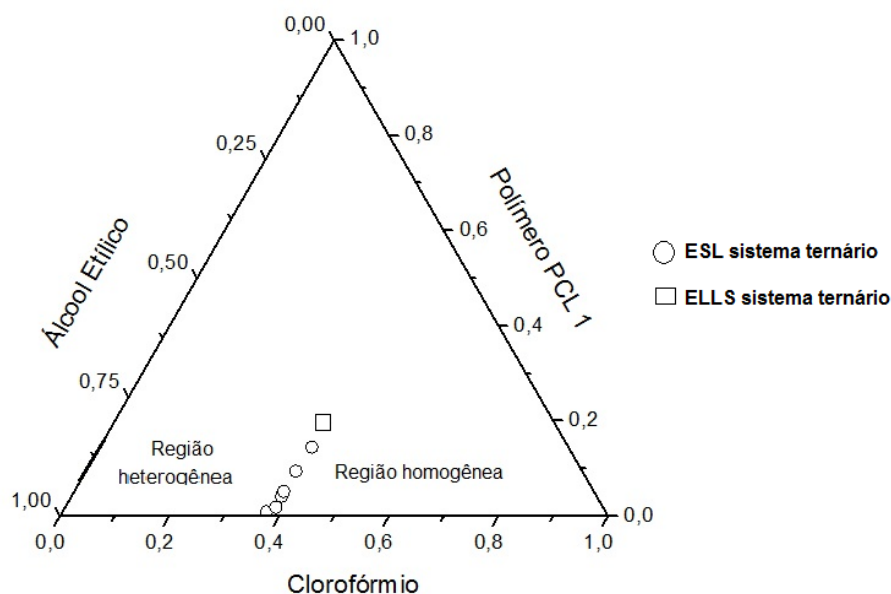


FIGURA 10. Curva do ESL do sistema ternário: polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool etílico (3) a 30°C.

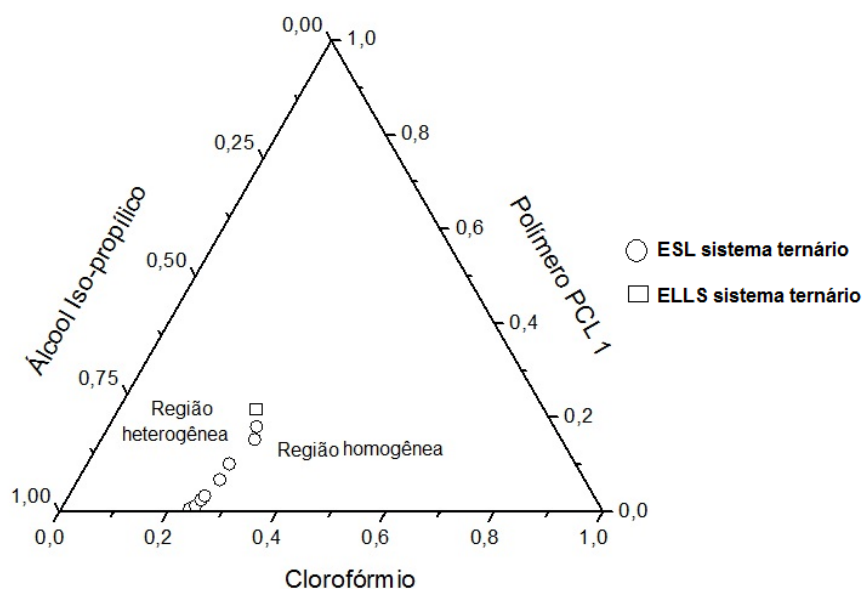


FIGURA 11. Curva do ESL do sistema ternário: polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool iso-propílico (3) a 30°C.

Com o intuito de facilitar a comparação do comportamento do polímero PCL1 frente a diferentes não-solventes, na Figura 12 está apresentado em um mesmo gráfico as curvas de equilíbrio sólido-líquido com os dados dos sistemas ternários (PCL1 (1) + clorofórmio (2) + solventes₂ (3)) apresentados na Tabela 5 a 30°C.

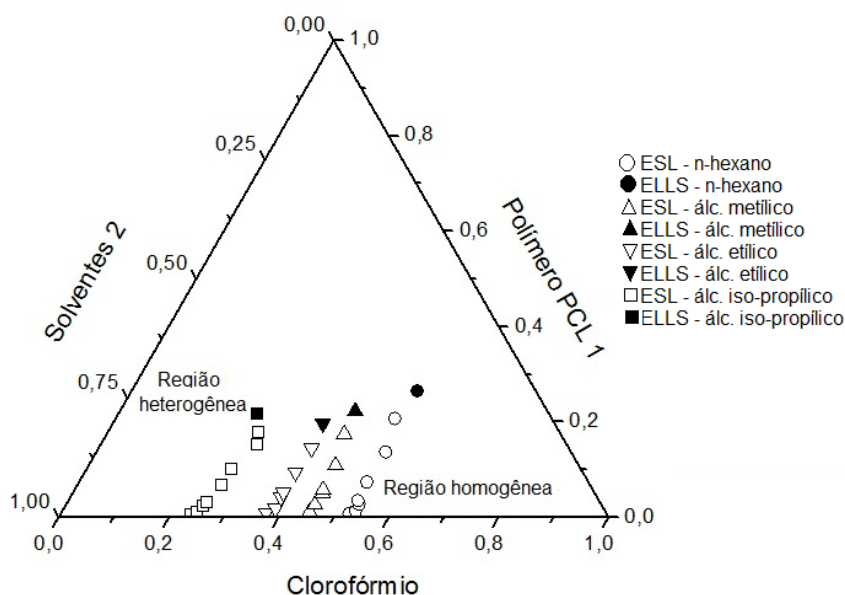


FIGURA 12. Curvas do ESL dos sistemas ternários: 1) polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool metílico (3); 2) polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool etílico (3); 3) polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + álcool iso-propílico (3); 4) polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + n-hexano (3), todos a 30°C.

Ao observar as curvas de ESL apresentadas na Figura 12, verifica-se uma região homogênea sólido-líquida ao lado direito dos pontos experimentais, sendo esta uma fase líquida, onde o polímero (PCL1) encontra-se totalmente dissolvido na mistura solvente₁ (clorofórmio) / solvente₂ (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico). A curva de ESL onde o n-hexano está como não-solvente (solvente₂) apresenta a menor região homogênea no diagrama ternário, quando comparado as demais curvas de ESL avaliadas. A região de solubilidade das curvas de ESL aumentou proporcionalmente com o aumento da polaridade do álcool empregado como não-solvente.

Devido a larga região heterogênea sólido-líquida exibida no diagrama ternário, o n-hexano apresenta a maior ação anti-solvente em relação aos outros não-solventes estudados, visto que regiões homogêneas menores indicam menor miscibilidade dos componentes. Logo, os resultados observados na Figura 12 indicam que o n-hexano em comparação aos álcoois tem a maior capacidade anti-

solvente. Dentre os álcoois empregados, o álcool metílico possui uma região homogênea maior quando comparado ao álcool etílico e álcool iso-propílico.

É relevante mencionar que em todos os experimentos de ESL uma segunda fase líquida foi observada, desta forma a linha do ESL foi interrompida com a ocorrência de um equilíbrio líquido-líquido. No diagrama ternário da Figura 12 o ELLS está apontado com um símbolo preenchido. Na Tabela 5 está indicado o momento em que observou-se experimentalmente a presença de uma fase sólida □ com duas fases líquidas.

Para um melhor entendimento do processo de formação da fase sólida (polímero), observa-se o comportamento da fase sólido-líquido do polímero na mistura solvente₁/solventes₂, através das curvas exibidas na Figura 13, onde X_{PCL} , $X_{solvente_1}$ e $X_{solvente_2}$ são: frações de massa do PCL, solvente₁ (clorofórmio) e solvente₂ (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico) da mistura ternária, respectivamente.

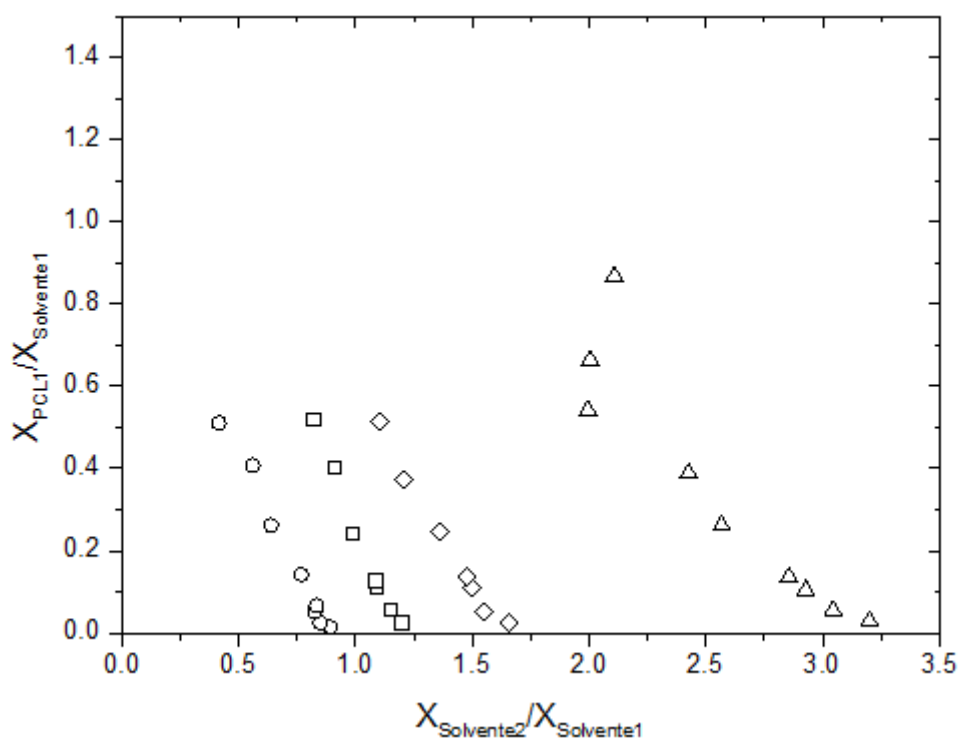


FIGURA 13. Comparação gráfica da solubilidade do PCL1 em termos de massa de PCL no solvente₁ (clorofórmio) versus massa de solventes₂ (○, n-hexano; □, álcool metílico; ◇, álcool etílico e, △, álcool álcool iso-propílico), a 30 °C.

Ao observar as curvas exibidas na Figura 13, é possível constatar a coexistência de duas fases líquidas com a fase sólida em uma razão de massa de PCL1 de 0.5 para todos os álcoois. A quantidade de solvente₂ necessária para induzir a precipitação do polímero, na solução binária PCL/solvente₁, foi maior conforme aumentava a polaridade do solvente₂ empregado no sistema. Sendo assim, a partir dos dados exibidos na Figura 13 é possível afirmar que, com uma razão de massa fixa de polímero (PCL) e solvente₁ (clorofórmio), é necessária uma menor quantidade de n-hexano para ocorrer a precipitação do polímero no sistema, quando comparado com o álcool iso-propílico no mesmo processo.

4.1.2 Sistema PCL 1 + 1,2-Dicloroetano + Solventes₂

A fim de saber qual a interferência que o solvente₁ provoca nas curvas de equilíbrio sólido-líquido do polímero PCL1 frente a não-solventes (solventes₂ - n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico), obteve-se experimentalmente dados de ESL do polímero PCL solubilizado agora em 1,2-dicloroetano.

Os valores do ESL obtidos experimentalmente dos sistemas ternário: PCL1 (1) + solvente₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente₂ (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico) (3) estão exibidos na Tabela 6.

TABELA 6. EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO (DADOS EXPERIMENTAIS) PARA O SISTEMA PCL 1(1) + SOLVENTE1(2) + SOLVENTES 2(3) À 30 °C, ONDE X É A FRAÇÃO MÁSSICA.

X ₁	X ₂	X ₃	Tipo do Equilíbrio
PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + n-hexano (3)			
0,0174	0,5868	0,3957	ESL
0,0381	0,5805	0,3814	ESL
0,0773	0,5629	0,3598	ESL
0,1021	0,5618	0,3362	ESL
0,1786	0,5319	0,2894	ESL
0,2538	0,5136	0,2326	ELLS

X_1	X_2	X_3	Tipo do Equilíbrio
PCL 1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool metílico (3)			
0,01662	0,42422	0,55916	ESL
0,02900	0,42910	0,54190	ESL
0,05844	0,42549	0,51607	ESL
0,07296	0,42954	0,49749	ESL
0,13753	0,41627	0,44620	ESL
0,20647	0,39418	0,39935	ELLS
PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool etílico (3)			
0,0147	0,4178	0,5675	ESL
0,0266	0,4234	0,5500	ESL
0,0521	0,4192	0,5287	ESL
0,0774	0,4279	0,4947	ESL
0,1473	0,4205	0,4322	ESL
0,2157	0,4375	0,3468	ELLS
PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool iso-propílico (3)			
0,0102	0,3134	0,6764	ESL
0,0240	0,3356	0,6405	ESL
0,0462	0,3413	0,6126	ESL
0,0617	0,3544	0,5839	ESL
0,1126	0,3586	0,5288	ESL
0,1739	0,3631	0,4630	ELLS

X_i – fração mássica do componente i ; ELLS – equilíbrio líquido-líquido-sólido

A partir dos dados de ESL apresentados na Tabela 6, foi possível expressar graficamente as curvas de ESL dos respectivos sistemas ternários. As curvas formadas estão apresentadas nas Figuras 14, 15, 16 e 17.

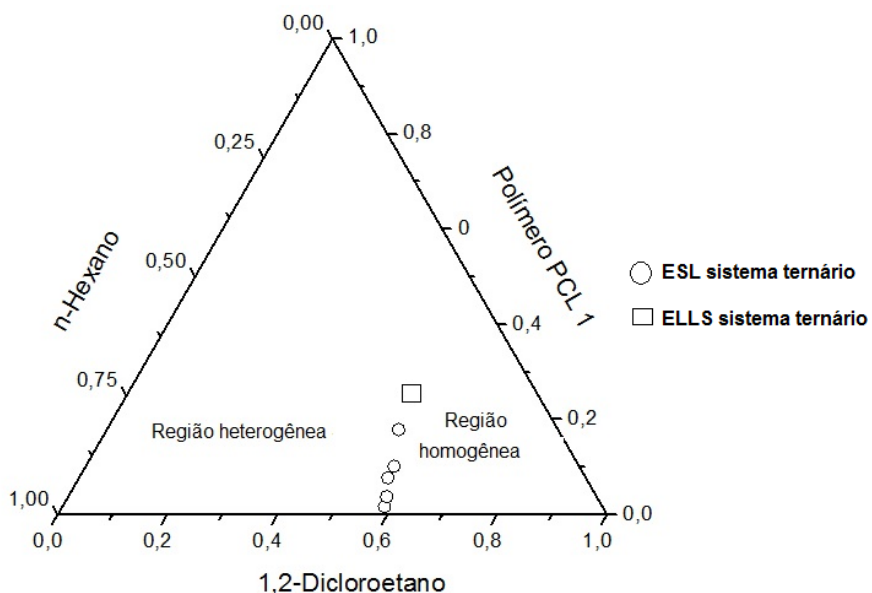


FIGURA 14. Curva do ESL do sistema ternário polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + n-hexano (3) a 30°C.

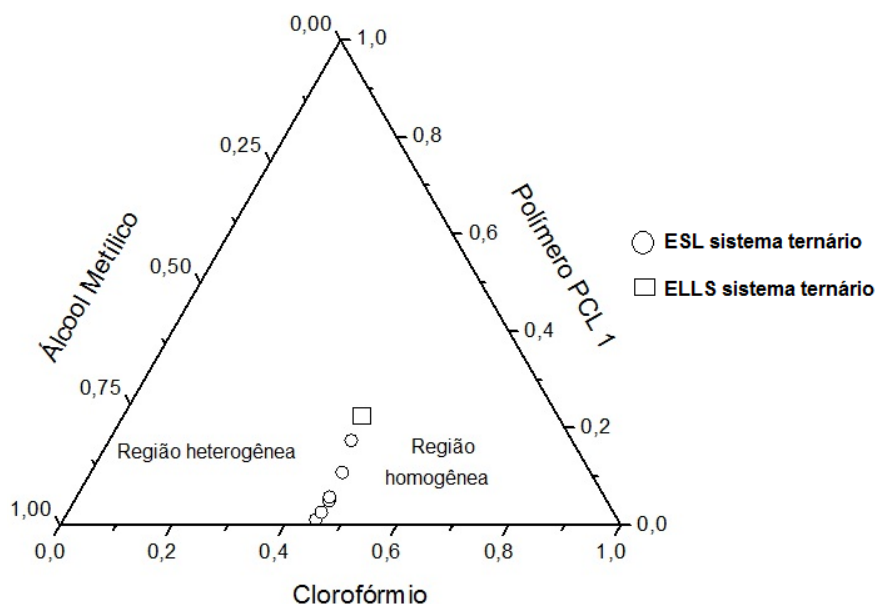


FIGURA 15. Curva do ESL do sistema ternário polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool metílico (3) a 30°C.

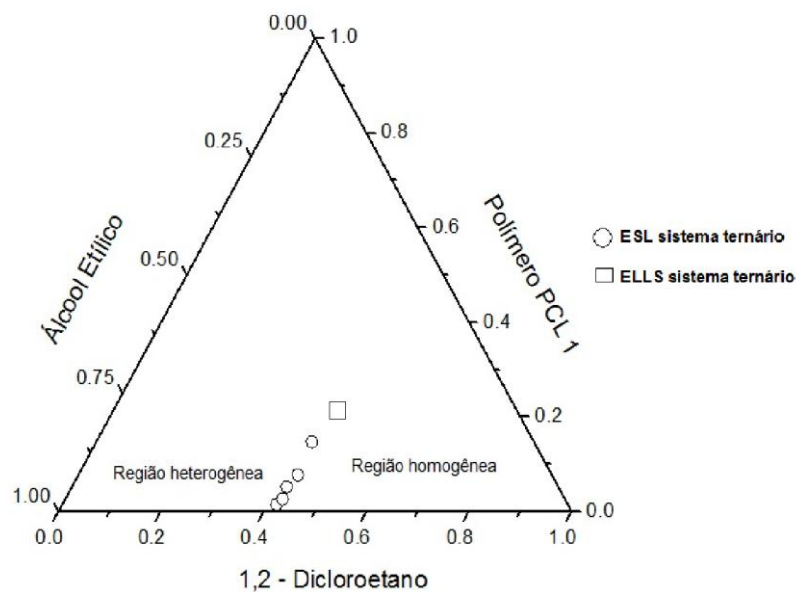


FIGURA 16. Curva do ESL do sistema ternário polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool etílico (3) a 30°C.

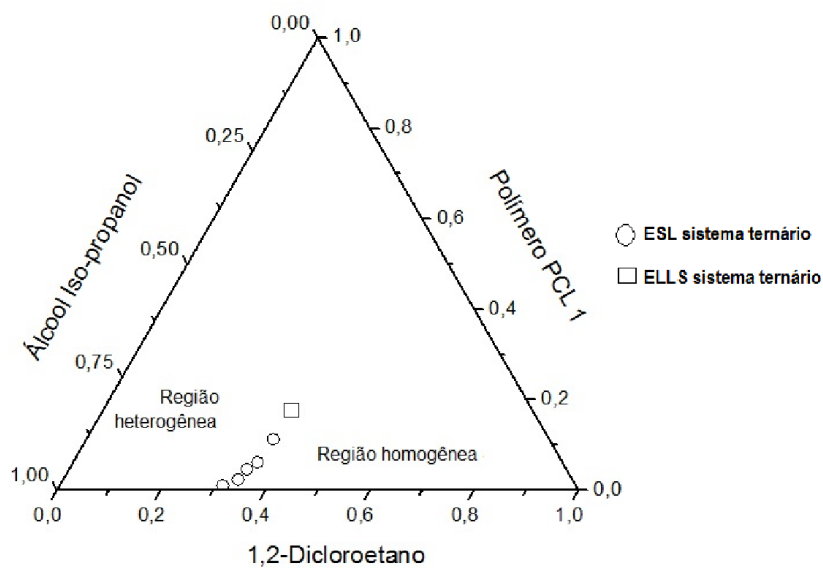


FIGURA 17. Curva do ESL do sistema ternário polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool iso-propílico (3) a 30°C.

Da mesma forma que na seção anterior, para facilitar a comparação do comportamento do polímero frente aos diferentes não-solventes, na Figura 18 está apresentado em um mesmo gráfico as curvas de equilíbrio sólido-líquido com os

dados dos sistemas ternários (PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + solventes₂ (3)) apresentados na Tabela 6 a 30°C.

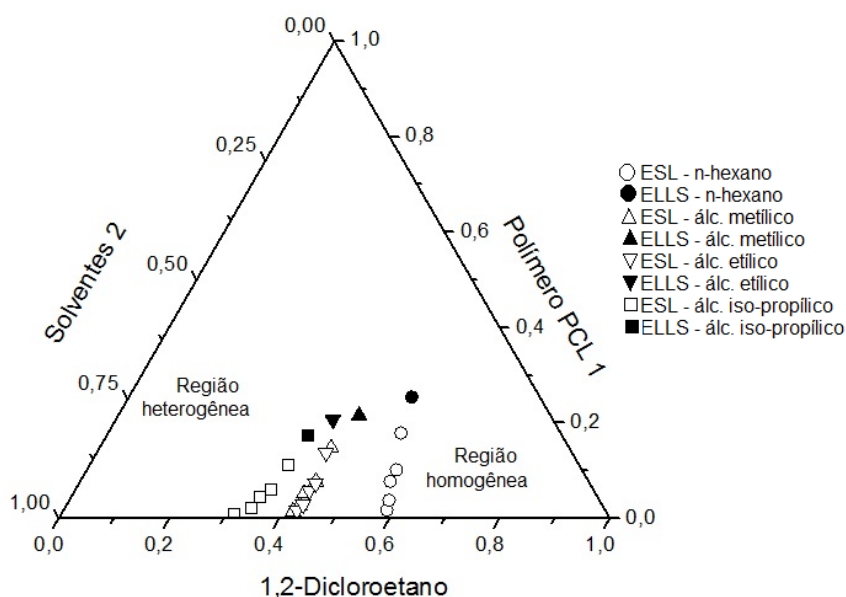


FIGURA 18. Curvas do ESL dos sistemas ternários: 1) polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool metílico (3); 2) polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool etílico (3); 3) polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + álcool iso-propílico (3); 4) polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + n-hexano (3), todos a 30°C.

Ao observar as curvas de ESL apresentadas na Figura 18, verifica-se uma região homogênea sólido-líquida ao lado direito dos pontos experimentais, sendo esta uma fase líquida, onde o polímero (PCL1) encontra-se totalmente dissolvido na mistura solvente₁ (1,2-dicloroetano) / solvente₂ (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico). A curva de ESL onde o n-hexano está como não-solvente (solvente₂) apresenta a menor região homogênea no diagrama ternário, quando comparado as demais curvas de ESL avaliadas. Já neste caso a região de solubilidade das curvas de ESL não aumentou proporcionalmente com o aumento da polaridade do álcool empregado como não-solvente. A curva de ESL em que o álcool etílico foi empregado como não-solvente possui uma maior região homogênea em relação a curva de ESL onde o álcool metílico é o não-solvente, contudo a diferença das regiões homogêneas foram mínimas.

Da mesma forma que nos sistemas ternários envolvendo o clorofórmio como solvente₁, o n-hexano apresentou a maior ação anti-solvente em relação aos outros não-solventes estudados, devido a ampla região heterogênea sólido-líquida exibida no diagrama ternário. Em seguida ao n-hexano, está o álcool etílico, álcool metílico e álcool iso-propílico, respectivamente.

Igualmente aos sistemas ternários envolvendo o clorofórmio como solvente₁, em todos os experimentos de ESL uma segunda fase líquida foi observada, desta forma a linha do ESL foi interrompida com a ocorrência de um equilíbrio líquido-líquido. No diagrama ternário da Figura 18 o ELL está apontado com um símbolo preenchido. Na Tabela 6 está indicado o momento em que observou-se experimentalmente a presença de uma fase sólida com duas fases líquidas.

Na Figura 19 está apresentado o comportamento da fase sólido-líquido do polímero na mistura solvente₁/solventes₂. Onde X_{PCL} , $X_{solvente1}$ e $X_{solvente2}$ são: frações de massa do PCL1, solvente₁ (1,2-dicloroetano) e solvente₂ (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico) da mistura ternária, respectivamente.

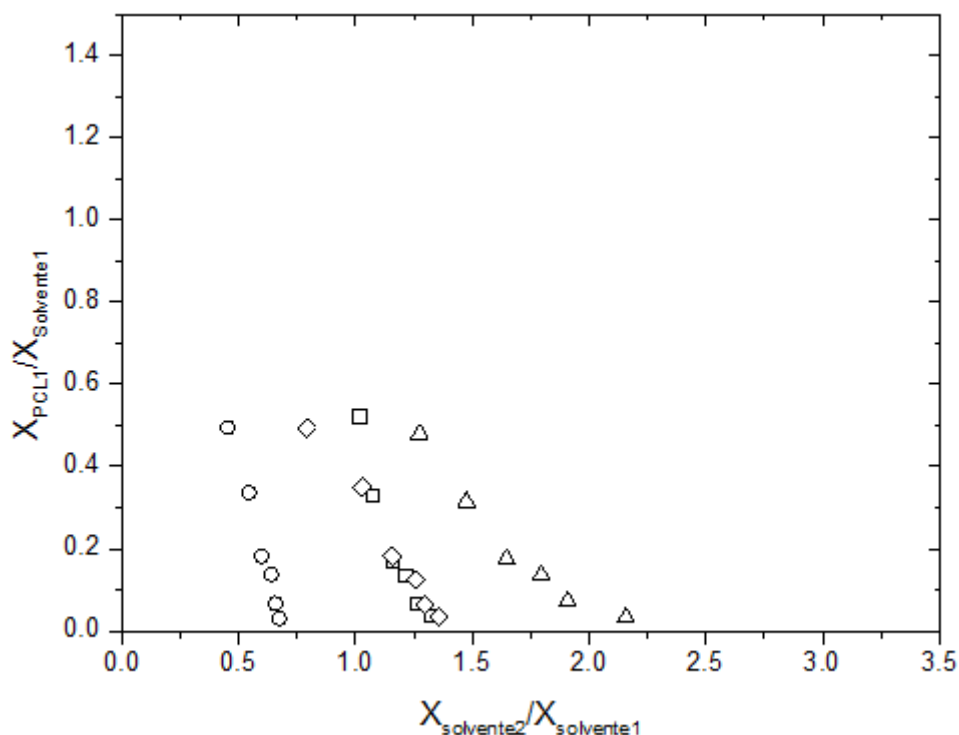


FIGURA 19. Comparação gráfica da solubilidade do PCL1 em termos de massa de PCL1 no solvente₁ (1,2-dicloroetano) versus massa de solventes₂ (○, n-hexano; □, álcool metílico; ◇, álcool etílico e, △, álcool álcool iso-propílico), a 30 °C.

Neste caso, também foi observado a coexistência de duas fases líquidas com a fase sólida em uma razão de massa de PCL1 de 0.5 para todos os álcoois. A quantidade de solvente₂ necessária para induzir a precipitação do polímero, na solução binária PCL/solvente₁, foi menor para o solvente₂ n-hexano.

A fim de comparar o comportamento das curvas de ESL do polímero PCL1 solubilizado em clorofórmio e 1,2-dicloroetano, plotou-se em um mesmo gráficos as respectivas curvas obtidas frente ao não-solvente n-hexano. O gráfico formado está apresentado na Figura 20.

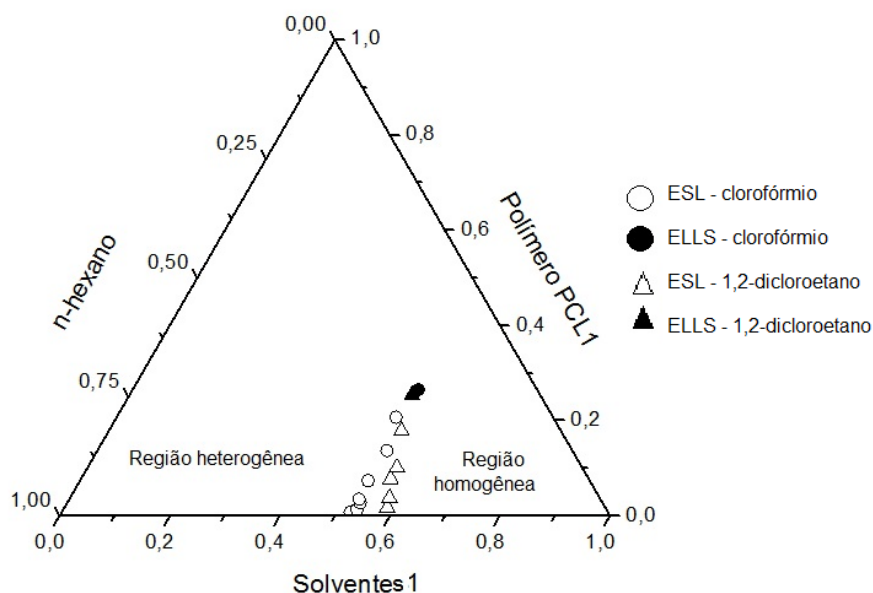


FIGURA 20. Curvas do ESL dos sistemas ternários: 1) polímero PCL1 (1) + 1,2-dicloroetano (2) + n-hexano (3); 2) polímero PCL1 (1) + clorofórmio (2) + n-hexano (3), todos a 30°C.

As curvas de ESL apresentadas na Figura 20 foram testadas com dois tipos de solventes₁, o clorofórmio e o 1,2-dicloroetano, onde ambos os solventes possuem cloro na sua estrutura molecular. A curva de ESL do sistema que envolve o 1,2-dicloroetano como solvente₁ apresentou a maior região heterogênea sólido-líquido, sendo assim este sistema possui a maior ação anti-solvente.

4.2. Equilíbrio Sólido-Líquido PCL 2

Com o objetivo de avaliar se o peso molecular do polímero produz alguma influência na curva de equilíbrio sólido-líquido, foram analisados sistemas envolvendo o polímero PCL2 com massa molecular 2000. As curvas de equilíbrio sólido-líquido foram obtidas empregando o n-hexano como solvente₂, visto que foi este solvente que apresentou a maior ação anti-solvente nos casos estudados com o polímero PCL com maior massa molecular. Não foram realizados as curvas com os demais solventes₂ utilizado nas outras seções, devido a pequena quantidade deste polímero que o grupo de pesquisa dispunha.

4.3.1. Sistema PCL2 + Clorofórmio + n-hexano

Com o propósito de mensurar as possíveis divergências nas curvas de equilíbrio sólido-líquido dos sistemas ternários, agora envolvendo o polímero PCL2, o qual possui massa molecular inferior ao PCL1, foram obtidos experimentalmente dados de ESL do seguinte sistema ternário: polímero PCL2 (1) + solvente₁ (clorofórmio) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3), os quais estão exibidos na Tabela 7.

TABELA 7. EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO (DADOS EXPERIMENTAIS) PARA O SISTEMA PCL2 (1) + CLOROFÓRMIO (2) + N-HEXANO (3) A 30°C, ONDE X_i É A FRAÇÃO MÁSSICA.

X_1	X_2	X_3	Tipo de Equilíbrio
0,0256	0,4882	0,4862	ESL
0,0553	0,4919	0,4528	ESL
0,0714	0,5252	0,4034	ESL
0,1069	0,5238	0,3693	ESL
0,1364	0,5108	0,3527	ESL
0,2018	0,5162	0,2820	ESL
0,3487	0,4388	0,2125	ESL
0,4113	0,3897	0,1990	ESL
0,5180	0,3091	0,1729	ELLS

X_i – fração mássica do componente i ; ELLS – equilíbrio líquido-líquido-sólido

Com os dados da Tabela 7 é possível expressar graficamente a curva do ESL do sistema ternário: polímero PCL2 (1) + solvente₁ (clorofórmio) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3). A respectiva curva de ESL está apresentada na Figura 21.

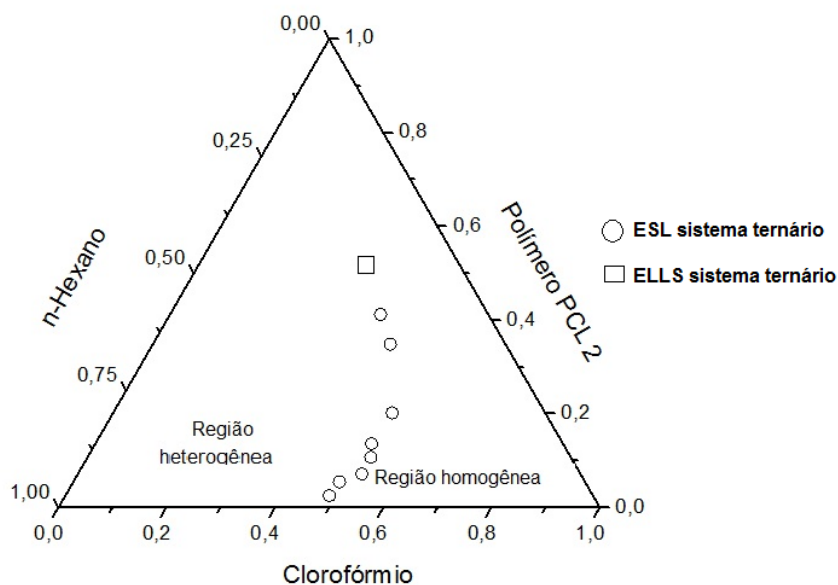


FIGURA 21. Curva ESL para o sistema ternário polímero PCL2 (1) + clorofórmio (2) + n-hexano (3) a 30°C.

4.2.2. Sistema PCL 2 + 1,2-Dicloroetano + n-hexano

Da mesma forma que para o polímero com alta massa molecular, deseja-se verificar qual a interferência que o solvente provoca na curva de ESL, sendo assim foram obtidos experimentalmente dados de ESL de sistemas ternários envolvendo 1,2-dicloroetano como solvente₁. Os valores experimentais obtidos para o seguinte sistema ternário: PCL2 (1) + solvente₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3), bem como o tipo de equilíbrio formado estão exibidos na Tabela 8.

TABELA 8. EQUILÍBRIO SÓLIDO- LÍQUIDO (DADOS EXPERIMENTAIS) PARA O SISTEMA PCL2 (1) + 1,2-DICLOROETANO (2) + N-HEXANO (3) A 30°C.

X_1	X_2	X_3	Tipo de Equilíbrio
0,0151	0,4634	0,5215	ESL
0,0302	0,4670	0,5029	ESL
0,0659	0,4704	0,4637	ESL
0,0735	0,4713	0,4551	ESL
0,1608	0,4639	0,3753	ESL
0,2084	0,4444	0,3472	ESL
0,2912	0,4407	0,2681	ESL
0,3399	0,4190	0,2411	ESL
0,3976	0,3943	0,2081	ELLS

X_i – fração mássica do componente i ; SLLE – equilíbrio líquido-líquido-sólido

Com os dados da Tabela 8, foi expresso graficamente a curva de ESL do sistema ternário: polímero PCL2 (1) + solvente₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3), a qual está apresentada na Figura 22.

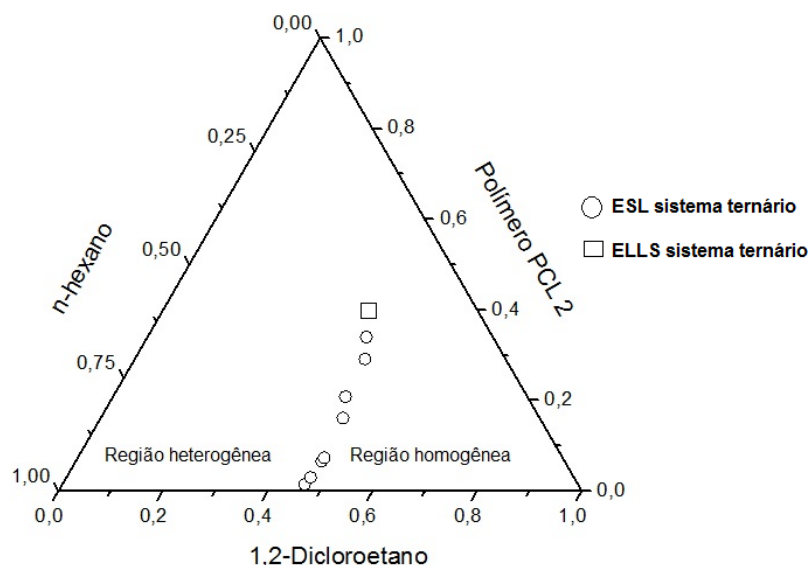


FIGURA 22. Curva ESL para o sistema ternário polímero PCL 2+ 1,2-dicloroetano + n-hexano a 30°C.

Para facilitar a comparação do comportamento do polímero frente a diferentes solventes, na Figura 23 está apresentado em um mesmo gráfico as curvas de equilíbrio sólido-líquido com os dados dos sistemas ternários: 1) polímero PCL2 (1) + solvente₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3) e 2) polímero PCL2 (1) + solvente₁ (clorofórmio) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3).

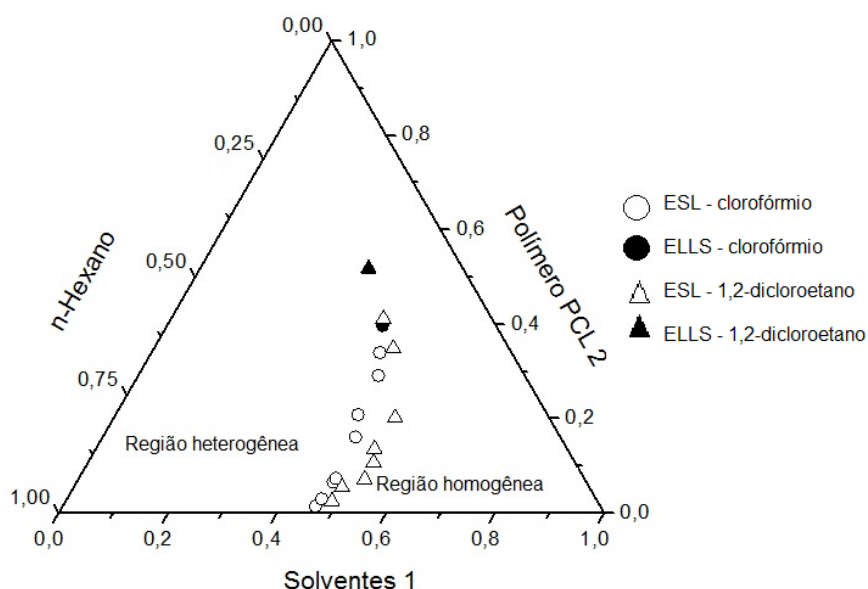


FIGURA 23. Curva do ESL do sistema ternário: 1) polímero PCL2 (1) + solvente₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3); 2) polímero PCL2 (1) + solvente₁ (clorofórmio) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3).

Devido a maior região heterogênea sólido-líquida exibida no diagrama ternário, a curva de ESL que envolve o clorofórmio como solvente₁ apresenta a maior ação anti-solvente quando comparado a curva de ESL com o 1,2-dicloroetano como solvente₁.

Durante os experimentos de ESL uma segunda fase líquida foi observada, desta forma a linha do ESL foi interrompida com a ocorrência de um equilíbrio líquido-líquido. No diagrama ternário da Figura 23 o ELLS está apontado com um símbolo preenchido. Na Tabela 8 está indicado o momento em que observou-se experimentalmente a presença de uma fase sólida com duas fases líquidas.

4.3. Comparação do Equilíbrio Sólido-Líquido PCL 1 com PCL 2

Esta seção é destinada a comparação das curvas de ESL dos polímeros PCL com diferentes massas moleculares. Nas Figuras 24 e 25 estão apresentados as curvas do ESL dos sistemas ternários com polímeros PCL em diferentes massas moleculares (2000 – 70000/90000) frente aos solventes₁ (clorofórmio e 1,2-dicloroetano) + solvente₂ (n-hexano).

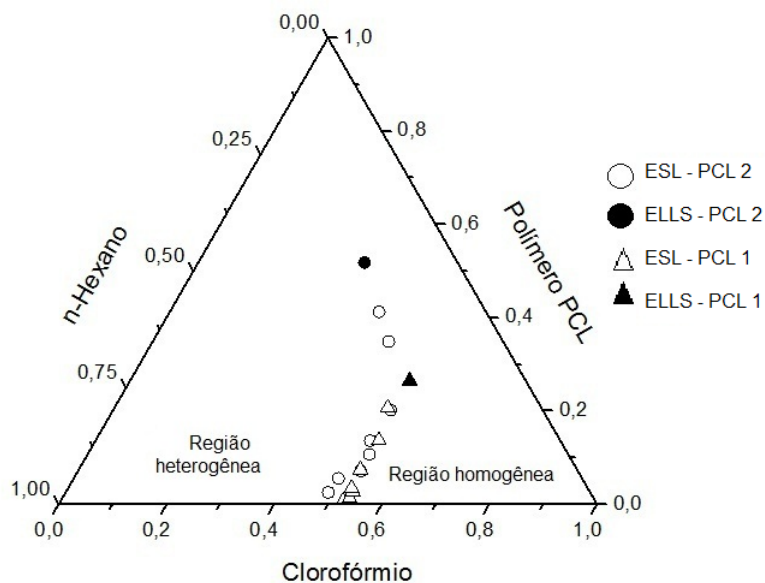


FIGURA 24. Curva do ESL do sistema ternário: 1) polímero PCL1 (1) + solvente₁ (clorofórmio) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3); 2) polímero PCL2 (1) + solvente₁ (clorofórmio) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3).

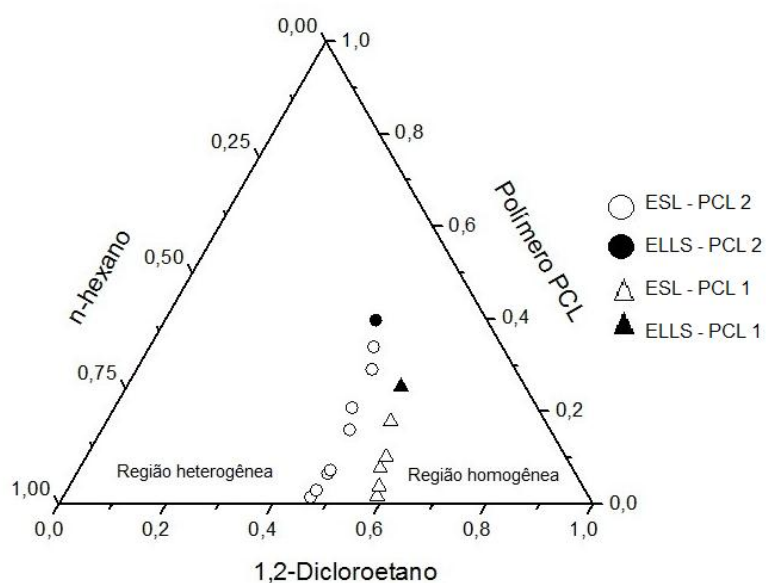


FIGURA 25. Curva do ESL do sistema ternário: 1) polímero PCL1 (1) + solvente₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3); 2) polímero PCL2 (1) + solvente₁ (1,2-dicloroetano) (2) + solvente₂ (n-hexano) (3).

Os resultados apresentados nas Figuras 24 e 25 mostram uma maior região heterogênea sólido-líquido quando empregou-se o polímero PCL1, tanto nos

sistemas ternários que envolvem o clorofórmio, como o 1,2-dicloroetano. Sendo assim, polímero PCL com um peso molecular maior é mais solúvel na mistura clorofórmio/n-hexano.

Nas Figura 26 e 27 estão apresentados os comportamentos das fases sólido-líquido do polímero na mistura solvente₁/solventes₂. Onde X_{PCL} , $X_{solvente_1}$ e $X_{solvente_2}$ são: frações de massa do PCL2, solvente₁ (clorofórmio ou 1,2-dicloroetano) e solvente₂ (n-hexano) da mistura ternária, respectivamente.

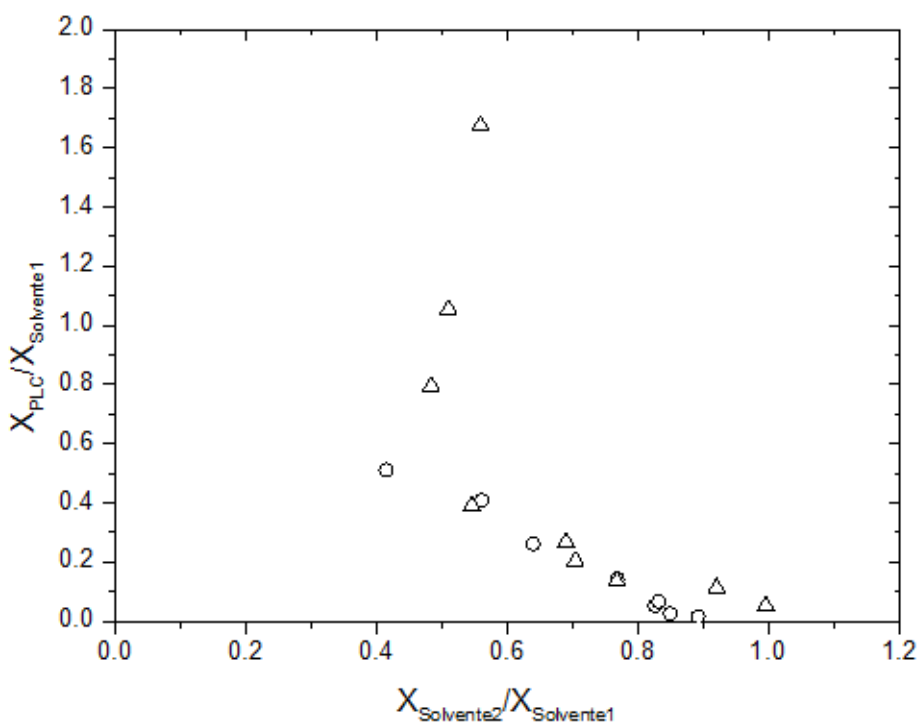


FIGURA 26. Comparação gráfica entre a solubilidade do PCL1 (\circ) e do PCL2 (Δ) em termos de massa de PCL no solvente₁ (clorofórmio) versus massa do PCL no solvente₂ (n-hexano), a 30°C.

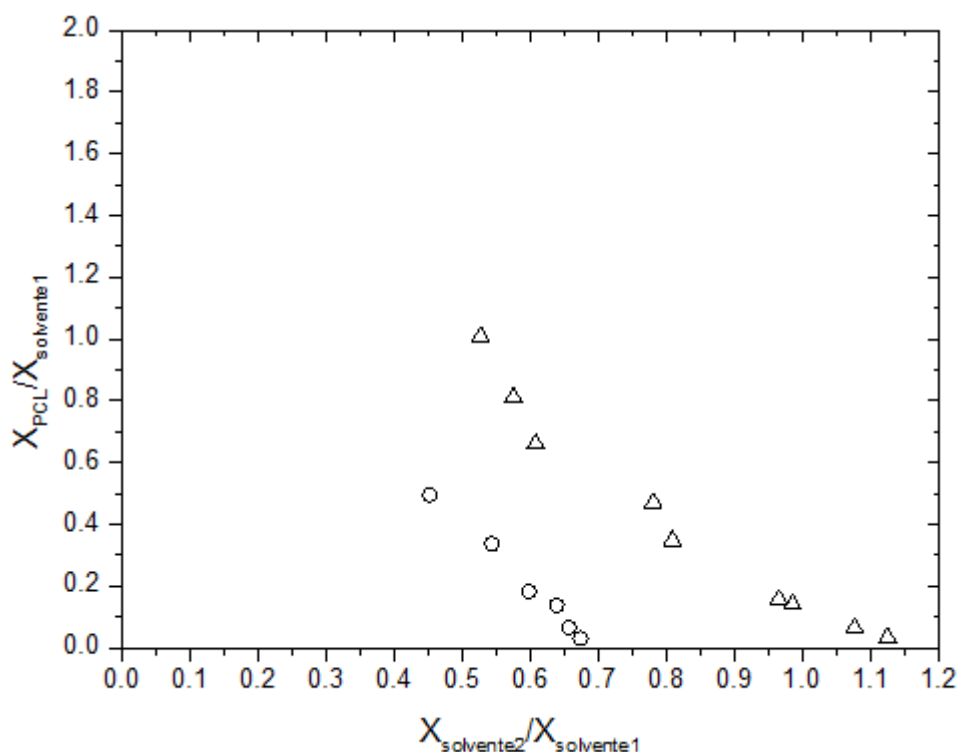


FIGURA 27. Comparação gráfica entre a solubilidade do PCL1 (\circ) e do PCL2 (Δ) em termos de massa de PCL no solvente₁ (1,2-dicloroetano) versus massa do PCL no solvente₂ (n-hexano), a 30°C.

Ao observar as curvas exibidas nas Figura 26 e 27, é possível constatar a coexistência de duas fases líquidas com a fase sólida em uma razão de massa de PCL2 de 1,8 para o clorofórmio e 1,0 para o 1,2-dicloroetano. Já a quantidade de solvente₂ utilizado para induzir a precipitação do polímero, na solução binária PCL/solvente₁, foi maior para o sistema envolvendo o 1,2-dicloroetano. Sendo assim, a partir dos dados apresentados nas Figuras 26 e 27 é possível afirmar que, com uma razão de massa fixa de polímero (PCL2) e solvente₁ (clorofórmio ou 1,2-dicloroetano), é necessária uma quantidade maior de n-hexano para ocorrer a precipitação do polímero no sistema ternário que envolve o 1,2-dicloroetano, quando comparado com o sistema ternário que envolve o clorofórmio no mesmo processo.

A partir dos diagramas ternários de equilíbrio sólido-líquido envolvendo polímeros, solventes e não solventes é possível determinar tanto a região

homogênea sólido-líquida, como a região heterogênea sólido-líquida no sistema ternário. Estas informações são valiosas para o aprimoramento de técnicas de microencapsulação de compostos ativos, pois o conhecimento do comportamento entre o solvente e o material encapsulante (polímero) é essencial.

As curvas experimentais obtidas neste trabalho apresentam clara tendência o que permite confiar na qualidade dos dados experimentais. Também é importante destacar a importância deste trabalho, visto que até o momento somente dados qualitativos de solubilidade envolvendo os reagentes do processo de microencapsulação são conhecidos. Neste trabalho, foram obtidos dados qualitativos de solubilidade que são fundamentais para o projeto de unidades industriais envolvendo o processo de microencapsulação.

5. CONCLUSÃO

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar experimentalmente as curvas de equilíbrio sólido-líquido dos sistemas ternários envolvendo o polímero PCL (1) + solventes (clorofórmio e 1,2-dicloroetano) (2) + não-solventes (n-hexano, álcool metílico, álcool etílico e álcool iso-propílico) (3) a temperatura constante e pressão ambiente, através do método do ponto de turbidez.

De maneira geral, verificou-se maior região heterogênea sólido-líquida nos sistemas envolvendo o clorofórmio e o 1,2-dicloroetano quando empregou-se o n-hexano como não-solvente.

Observou-se também, que em todos os casos, as curvas de ESL dos sistemas ternários onde o solvente₁ foi o 1,2-dicloroetano apresentaram maior região heterogênea sólido-líquido, quando comparado as curvas de ESL dos sistemas onde o solvente₁ foi o clorofórmio.

As curvas de ESL dos sistemas com polímero PCL de diferentes massas moleculares + solventes₁ (clorofórmio e 1,2-dicloroetano) + não-solventes (n-hexano) mostram uma maior região heterogênea sólido-líquido quando empregou-se o polímero PCL₁ (maior massa molecular), tanto nos sistemas ternários que envolvem o clorofórmio, como o 1,2-dicloroetano. Sendo assim, o polímero PCL com um peso molecular maior é mais solúvel na mistura solvente₁/n-hexano, necessitando de uma menor quantidade de solventes no processo de microencapsulação.

Os resultados obtidos neste trabalho podem ser utilizados para aprimorar alguns processos de microencapsulação de compostos bioativos, visto que o conhecimento das regiões homogêneas e heterogêneas sólido-líquida dos sistemas ternários é de suma importância nestas metodologias.

6. SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS

- Avaliar outros solventes para aplicação como não-solventes.
- Microencapsular compostos bioativos de interesse na área de alimentos aplicando os dados de equilíbrio obtidos no presente trabalho.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, S. S.. Síntese de poli (ésteres-uretanos) à base de polióis de poli (hidroxibutirato) e poli (caprolactona). UNICAMP, Campinas/SP, 2008. Dissertação de mestrado.

ALVIM; I. D. Produção e caracterização de micropartículas obtidas por secagem por atomização e coacervação complexa e seu uso para alimentação de larvas de peixes. Campinas, Unicamp , 2005. Tese de doutorado.

AMASS, W.; AMASS, A.; TIGUE, B. A review of biodegradable polymer: uses corrente developmensts in the synthesis and characterization og biodegradable polyesters, blends of biodegradable and recent advances in biodegradation studies. Polymer international, v.17, p.89-144, 1998.

ASTOLFI FILHO, Z. Encapsulação de sucos de frutas por co-cristalização com sacarose. São José do Rio Preto, UNESP, 2003. Dissertação de mestrado.

AZEREDO, H.M.C. Encapsulação: Aplicação À Tecnologia De Alimentos. Alim. Nutr., v. 16, n.1, p. 89-97, 2005.

BIRNBAUM, D. T.; KOSMALA, J. D.; HENTHORN, D. B.; BRANNON-PEPPAS, L.. Controlled realease of b-estradiol from PLAGA microparticles: The effect of organic solvent on encapsulation and realease. Journal of Controlled Realease, v. 65, p. 375-387, 2000.

BODMEYER, R.; MCGINITY, J. W.. Solvent selection on the preparation of poly(D,L-lactide) microspheres prepared by the solvent evaporation method. International Journal of Pharmaceutics, v. 43, n. 1-2, p. 179-186, 1988.

BORDES, C.; FRÉVILLE, V.; RUFFIN, E.; MAROTE, P.; GAUVRIT, J. Y.; BRIAÇON, S.; LANTÉRI, P. Determination of poly(ϵ -caprolactone) solubility

parameters: Application to solvent substitution in a microencapsulation process. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 383, p.236-243, 2010.

BOROS, L. A. D.. Modelagem Matemática e Termodinâmica do Equilíbrio Sólido-Líquido de Sistemas Graxos. Unicamp, Campinas, 2005. Dissertação de Mestrado.

BREEN, A.; O'BRIEN, T.; PANDIT, A. Fibrin as a Delivery System for Therapeutic Drugs and Biomolecules. *Tissue Engineering Part B-Reviews*, v. 15, (2), p. 201-214, 2009.

CARLO ERBA. Disponível em www.carloerbareagents.com. Acesso: 20 de fevereiro de 2012.

CARVALHO, J. S. R.. Encapsulamento de Óleo Essencial de *Origanum virens* L. em Matrizes de Gelatina e Gelatina/Sacarose. Lisboa, Universidade Técnica de Lisboa, 2009. Dissertação de mestrado.

CECHINEL FILHO, V.; BRESOLIN, T. M. B. Ciências Químico-Farmacêuticas: Contribuição ao Desenvolvimento de Novos Fármacos e Medicamentos. Itajaí: Univali Editora. p. 24-31, 169-171, 179-210, 220-226. 2003.

COIMBRA, P. M. A.. Preparação e Caracterização de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos com base em Polímeros de Origem Natural. Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010. Dissertação de mestrado.

DUFRESNE, A., DUPEYRE, D., PAILLET, M. "Lignocellulosic Flour-Reinforced Poly(hydroxybutyrate-co-valerate) Composites". *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 87 (8), p.1302-1315, 2003.

FANGER, G.O. Microcapsulation: A brief history and introduction in: *Microencapsulation: Processes and applications*. VANDEGAER, J.E. ed Plenum Press, New York, p. 1-20, 1974.

GHARSALLAOUI, A.; ROUDAUT, G.; CHAMBIN, O.; VOILLEY, A.; SAUREL, R..Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. Food Res. Int., vol. 40, p. 1107- 1121, 2007.

GIUNCHEDI, P. & CONTE, U. Spray-drying as a preparation method of microparticulate drug delivery systems: overview. STP Pharm.a Sci., vol. 5, p. 276-290, 1995.

GONÇALVES, C. B. Equilíbrio de fases de sistemas compostos por óleos vegetais, ácidos graxos e etanol hidratado. UNICAMP - Campinas, SP, 2004. Tese de doutorado.

GUPTA, A.; BOHIDAR, H. B. Kinetics of phase separation in systems exhibiting simple coacervation. Physical Review, v.72, p.1-9, 2005.

HERRMANN, J.; BODMEIER, R. The effect of particle microstructure on the somatostatin release from poly(lactide) microspheres prepared by a wow solvent evaporation method. Journal of Controlled Realease, v. 36, p. 63-71, 1995.

JATO, J.L.V. Tecnologia farmacêutica: formas farmacêuticas. Madrid : Editorial Sintesis. p. 577-608. 1997.

JAIN, R; SHAN, N.H; MALICK, A.W; RHODES, C.T. Controlled drug delivery by biodegradable poly(ester) devices: different preparative by approaches Drug Development and Industrial Pharmacy, Amsterdam, v. 24, n.8, p. 703-727, 1998.

KAREL, M.; LANGER, R. Controlled release of food additives. In: RISCH, S.J.; REINECCIUS, G.A. Flavor encapsulation. Washington, DC: ACS, p.29-36, 1988.

KAREL, M. Encapsulation and controlled release of food components in: Biotechnology and Food Prosses Engineering. SCHWARTEZBERG, H.G.; RAO, M. A. Eds IFT Basic Symposium Series. Marcel Dekker, p. 277-293, 1990.

KISSEL, T.; MARETSCHKE, S.; PACKHÄUSER, C.; SCHNIEDERS, J.; SEIDEL, N. Microencapsulation techniques for parenteral depot systems and their application in the pharmaceutical industry. In: BENITA, S. Microencapsulation: methods and industrial applications. Boca Raton: CRC Press-TAYlor & Francis Group, p 741, 2006.

KRIP, A.. Equilíbrio de fases em sistemas compostos por triacilgliceróis / ácidos graxos / etanol hidratado. Unicamp, Campinas/SP, 2002. Dissertação de mestrado.

LAMPRECHT A., SCHAEFER U. and LEHR C.-M. Influences of process parameters on preparation of microparticle used as a carrier system for ω 3 unsaturated fatty acid ethyl esters used in supplementary nutrition Journal of. Microencapsulation, v. 18, n. 3, p. 347-357, 2001.

LEE, K. Y.; Yuk, S. H., Polymeric protein delivery systems. Progress in Polymer Science, v. 32, (7), p. 669-697, 2007.

LEIMANN, F. V.. Microencapsulação de óleo essencial de capim limão utilizando o processo de coacervação simples. Florianópolis, UFSC, 2008. Dissertação de mestrado.

MATIOLI, G; RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. Microencapsulação do Licopeno com Ciclodextrinas. Ciência e Tecnologia de Alimentos, vol.23, p. 102-105, 2003.

MAGILL, M. Microencapsulamento. Cosmetics & Toiletries (Edição em Português) 3, p. 54-57, 1991.

MARIANI, P. D. S. C.. Estudo da biodegradação da blenda poli (ϵ -caprolactona) e amido modificado em meios sólidos e líquidos. UNICAMP, São Paulo, 2006. Dissertação de Mestrado.

MARIANI, P. D. S. C.. Estudo da biodegradação da blenda poli (ϵ -caprolactona)/amido modificado/proteína isolada de soja em diferentes solos:

caracterização dos produtos formados e avaliação da toxicidade. Campinas, UNICAMP, 2010. Tese de doutorado.

MARTINS, F. Estudo do processo de encapsulação do bioaroma de gorgonzola em b-ciclodextrina e em lipossomas. Campinas, UNICAMP, 2003. Tese de doutorado.

NÝVLT, J., Solid-liquid phase equilibria, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 1977.

NOGUEIRA, D. K. D.. Derivados porfirínicos nanoencapsulados como fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica. São Paulo, USP, 2011. Tese de doutorado.

O'DONNELL, P. B.; MCGINITY, J. W. Preparation of microspheres by solvent evaporation technique. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 28, p. 25-42, 1997.

OLIVEIRA, A. B. Microencapsulamento de estigmasterol proveniente de *Musa paradisiaca* L., musaceae. Curitiba, UFPR, 2007. Dissertação de mestrado.

OLIVEIRA, S.S.M. Preparação e caracterização in vitro de partículas de heparina fracionada potencialmente aplicáveis ao tratamento da trombose venosa profunda. Riberão Preto, Universidade de São Paulo, 2009. Dissertação de mestrado.

ONEDA, F.; RÉ, M.I. The effect of formulation variables on the dissolution and physical properties of spray-dried microspheres containing organic salts. *Powder Technology*, v. 130, p. 377– 384, 2003.

PEREIRA, P. A. P.; ANDRADE J. B.. Fontes, reatividade e quantificação de álcool metílico e álcool etílico na atmosfera. *Química Nova*, v.21, nº 6, São Paulo, 1998.

PINTO, M. R.. Osteointegração de blendas de PLDLA/PCL estudo in vitro e in vivo / Marcelo Roberto Pinto. --Campinas, SP: [s.n.], 2007. Dissertação de Mestrado.

POUTON, C. W., AKHTAR, S., "Biosynthetic polyhydroxyalkanoates and their potential in drug delivery". Adv. Drug. Deliver. Rev. v. 18; p.133-162, 1996.

POPPELWELL, L.M.; BLACK, J.M.; NORRIS, L.M. e PORZIO, M.. Encapsulation systems for flavours and colours. Food Technology, v. 49, 76-82 p, 1995.

POTHAKAMURY, U.R.; BARBOSA-CÁNOVAS, G. V. Fundamental aspects of controlled release in foods. Trends in Food Science & Technology, v. 6, p. 397-406, 1995.

QUINTANAR-GUERRERO, D; GANEN-QUINTANAR, A.; ALLÉMAND, E.; FESSI, H. DOELKER, E. Influence of the stabilizer coating layer on the purification and freeze-drying of poly(D,L-lactic acid) nanoparticles prepared by an emulsion-diffusion technique. Journal of Microencapsulation, London, v.15, p.107-119, 1998.

RAPOSOA, J. R; PINTO, C. S; NUNESC, R. S..Desenvolvimento de sistemas microencapsulados contendo óleo essencial de espécies aromáticas da família verbenaceae com ocorrência no semi-árido sergipano para controle larvídica do *Aedes aegypti*. Seminário de Pesquisa FAP-SE Aracaju, 2003.

RÉ, M.I. Microencapsulation by spray drying. Drying Technology, v. 16, p. 1195-1236, 1998.

REZWAN, K.; CHEN, Q. Z.; BLAKER, J. J.; BOCCACCINI, A. R. Biodegradable And Bioactive Porous Polymer/Inorganic Composite Scaffold For Bone Tissue Engineering. Biomaterials, v.27.pp.3413-3431. 2006.

RINAUDO, M. Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. Polymer International, v. 57, n. 3, p. 397-430, 2008.

RISCH, S.J. Encapsulation: overview of uses and techniques. In: RISCH, S.J.; REINECCIUS, G.A. Encapsulation and controlled release of food ingredients. Washington, DC: ACS, 1995. p.2-7.

ROBINSON, B.P.; HOLLINGER, J.O.; SZACHOWICS, E.H.; BREKKE, J.; Calvarial bone repair with porous D,L-polyacide. Otolaryngol Head Neck Surg, v.112, p.707-13, 1995.

SALTZMAN, W.. Drug Delivery - Engineering principles for drug therapy. Oxford University Press: NY, 2001.

SANTOS, A. B.; FERREIRA, V. P.; GROSSO, C. R. F.. Microcápsulas: Uma alternativa viável. Microencapsulação de produtos sensíveis à oxidação óleo-resina de páprica. Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento. V. 3, n.16, p. 26-30, 2000.

SANTOS, R. D.. Produção enzimática de poli(ε-caprolactona) em dióxido de carbono supercrítico. Florianópolis, UFSC, 2011. Dissertação de mestrado.

SCHAFFAZICK, S. R.; POHLMANN, A. R.; FREITAS, L. L.; GUTERRES, S. S. Caracterização e estudo de estabilidade de suspensões de nanocapsulas e de nanoesferas poliméricas contendo diclofenaco. Acta Farm. Bonaerense, vol. 21, n. 2, p. 99 – 106, 2002.

SCHER, B. H.. Controlled release delivery systems for pesticides. Ed. Marcel Dekker, New York, 1999.

SENHORINI, G. A. Micropartículas poliméricas de PHBV e emulsões contendo extrato vegetal de carapa guianensis: desenvolvimento, caracterização e aplicação. Curitiba, UFPR, 2010. Dissertação de mestrado.

SHAHIDI, F. & HAN, X.-Q.. Encapsulation of food ingredients. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 33, n. 6, p. 501-547, 1993.

SHIBUYA, H., SUZUKI, Y., YAMAGUCHI, K., ARAI, K., SAITO, S. Measurement and predation of solid-liquid phase equilibria of organic compound mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, v.82, p.397-405, 1993.

SIGMA-ALDRICH. Disponível em www.sigmaaldrich.com. Acesso: 20 de fevereiro de 2012.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, v.39, n. 1, 2003.

SILVA, L. F.; GOMEZ, J.G.C.; ROCHA, R. C. S., TACIRO, M. K.; PRADELLA, J.G. C. Produção biotecnológica de poli-hidroxialcanoatos para a geração de polímeros biodegradáveis no brasil. *Química Nova*, V. 30, n. 7, p. 1732-1743, 2007.

SOLOMÃO, Z.. Desenvolvimento e caracterização de compósitos de Poli(episolon-caprolactona)(PCL) e Beta-Fosfato Tricálcico (Beta-TCP) para uso em biomateriais. Campinas, UNICAMP, 2011. Dissertação de mestrado.

SOUZA, J. A.. Estudo experimental do equilíbrio sólido-líquido dos sistemas tripalmitina + triestearina e óleo de palma + triestearina através da microscopia óptica. Unicamp, Campinas/SP, 2011. Dissertação de mestrado.

SUAVE, J.; DALL'AGNOL, E. C.; PEZZIN, A. P. T.; SILVA, D. A. K.; MEIER, M. M.; SOLDI, V.. "Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas". *Revista Saúde e Ambiente / Health and Environment Journal*, v. 7, n. 2, 2006.

SZENTE, L.; SZEJTLI, J. Molecular encapsulation of natural and synthetic coffee flavor with -cyclodextrin. *J. Food Sci.*, v.51, p.1024-1027, 1986.

TESTER, J. W.; MODELL, M. *Thermodynamics and its Applications*. 3º Edition Upper Sadle River, Prentice Hall, Inc., 936p, 1997.

TEUNOU, E.; PONCELET, D. Batch and continuous fluid bed coating – review and state of art. *Journal of Food Engineering*. v.53, p. 325-340, 2002.

THEVENET, F. Acacia gums: natural encapsulation agent for food ingredients. In: RISCH, S.J.; REINECCIUS, G.A. *Encapsulation and controlled release of food ingredients*. Washington, DC: ACS, 1995. p.51-90.

TRÊS, M. V., FRANCHESCHI, E, BORGES, G.R., DARIVA, C., CORAZZA, F.C., OLIVEIRA, J. F., CORAZZA, M.L. Influência da temperatura na solubilidade de β -caroteno em solventes orgânicos à pressão ambiente. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, v. 27, n.4, p. 737-743, 2007.

TRUBIANO, P.C.; LACOURSE, N.L. Emulsionstabilizing starches. In: RISCH, S.J.; REINECCIUS, G.A. *Flavor encapsulation*. Washington, DC: ACS, 1988. p.45-54.

VILA JATO, J. L.. *Tecnologia farmacéutica: Aspectos fundamentais de los sistemas farmacêuticos y operaciones básicas*. v. 1. Ed. Sintesis Editorial, Madrid, Espanha, 1999.

ZULIAN, L. M. I.. *Micropartículas de p(HBHV) e de blendas de p(HBHV): PCL contend dexametasona ou acetate de dexametasona como modelos de fármacos: caracterização física-química e perfis de liberação *in vitro**. Porto Alegre: UFRGS, 2006. Dissertação de mestrado.

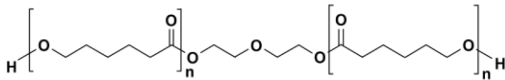
WALLACE, D. G.; ROSENBLATT, J., *Collagen gel systems for sustained delivery and tissue engineering*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 55, (12), p. 1631-1649, 2003.

WESSLER, K. *Sistemas de p(3HB) e p(3HB-co-3HV) com policaprolactona-triol: comportamento de fases, reologia, propriedades mecânicas e processabilidade*. Joinville, UDESC, 2007. Dissertação de Mestrado.

WEINBRECK, F.; ROLLEMA, H. S.; TROMP, R. H.; KRUIF, C. G. Diffusivity of whey protein and gum Arabic in their coacervates. *Langmuir*, v.20, p.6389-6395, 2005.

ANEXOS

TABELA 9. ESTRUTURA MOLECULAR E AS PRINCIPAIS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO PCL 1.

Estrutura Molecular	Propriedades Físico-Químicas	
	Nº CAS	24980-41-4
	Fórmula	$(C_6H_{10}O_2)_n$
	Linear	
	Peso	70.000-
	molecular	90.000
		por GPC
	Forma	Cristalina
	Cor	Bege
	Tm	60 °C
	Tg	-60 °C
	Grau de cristalinidade	50%
	Densidade	1.145 g/mL a 25 °C
	Total de impurezas	<1.0% água

FONTE: SIGMA ALDRICH, 2012.

TABELA 10. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO SOLVENTE
CLOROFÓRMIO

Reagente	Clorofórmio
Nº CAS	67-66-3
Forma	Líquido
Cor	Incolor
Odor	Agradável
Temperatura de ebulição	62°C
Ponto de fulgor	0°C
Temperatura de ignição	982°C
Pressão de vapor a 20°C	210 hPa
Densidade a 20°C	1,47988 g/cm ³
Solubilidade em/Miscibilidade com água a 20°C	8 g/L
Solubilidade em solventes orgânicos	Miscível com muitos solventes orgânicos

FONTE: CARLO ERBA, 2012.

TABELA 11. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO SOLVENTE 1,2-DICLOROETANO

Reagente	1,2 Dicloroetano
Nº CAS	107-06-2
Forma	Oleoso
Cor	Incolor
Odor	tipo cloro
Ponto / intervalo de fusão	-35,5°C
Ponto / intervalo de ebulição	84°C
Ponto de inflamação	13°C
Temperatura de ignição	440°C
Pressão de vapor em 20°C	87 hPa
Densidade em 20°C	1,25 g/cm ³
Solubilidade em / miscibilidade com água em 20°C	8 g/L
Solubilidade em solventes orgânicos	Solúvel em bastantes solventes orgânicos

FONTE: CARLO ERBA, 2012.

TABELA 12. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO SOLVENTE₂
ÁLCOOL METÍLICO

Reagente	Álcool metílico
Ponto de congelamento	-97,68 °C
Ponto de ebulição	64,7 °C
Temperatura crítica	239,4 °C
Pressão crítica	8096 kPa
Calor de fusão	103 J/g
Calor de vaporização no ponto de ebulição	1129 J/g
Calor de combustão a 25 °C	22662 J/g
Calor específico do líquido a 25 °C	2,533 J/g.K
Solubilidade em água	Miscível
Densidade a 25° C	0,7879 g/cm ³
Viscosidade do líquido a 25 °C	0,541 cp
Constante dielétrica a 25 °C	32,7

FONTE: PEREIRA & ANDRADE, 1998.

TABELA 13. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO SOLVENTE₂
ÁLCOOL ETÍLICO

Reagente	Álcool etílico
Nº CAS	64-17-5
Forma	Líquido
Cor	Incolor
Odor	tipo álcool
Ponto / intervalo de fusão	-114,5°C
Ponto / intervalo de ebulição	78°C
Ponto de inflamação	13°C
Temperatura de ignição	425°C
Pressão de vapor em 20°C	59 hPa
Densidade em 20°C	0,79 g/cm ³
Solubilidade em / miscibilidade com água em 20°C	1 g/L
Solubilidade em solventes orgânicos	Misturável com bastantes solventes orgânicos

FONTE: CARLO ERBA, 2012.

TABELA 14. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO SOLVENTE₂
 ÁLCOOL ISO-PROPÍLICO

Reagente	Álcool iso-propílico
Nº CAS	67-63-0 2-propanol
Cor	Incolor
Odor	Característico
Temperatura de fusão	-89,5°C
Temperatura de ebulição	82°C
Ponto de inflamação	13°C
Temperatura de ignição	425°C
Pressão de vapor a 20°C	43 hPa
Densidade a 20°C	0,785 g/cm ³
Solubilidade em/Miscibilidade com água a 20°C	1,000 g/L

FONTE: CARLO ERBA, 2012.

TABELA 15. PROPRIEDADES FÍSICO- QUÍMICAS DO SOLVENTE₂ N-
HEXANO

Reagente	n-hexano
Nº CAS	110-54-3
Forma	Líquido
Cor	Incolor
Odor	Agradável
Ponto / intervalo de fusão	-95°C
Ponto / intervalo de ebulição	69°C
Ponto de inflamação	-26°C
Temperatura de ignição	240°C
Pressão de vapor em 20°C	160 hPa
Densidade em 20°C	0,66 g/cm ³
Solubilidade em / miscibilidade com água em 20°C	0,1 g/L
Solubilidade em solventes orgânicos	Misturável com bastantes solventes orgânicos.

FONTE: SIGMA ALDRICH, 2012.

TABELA 16. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA CLOROFÓRMIO,
POLÍMERO PCL1 E N-HEXANO

CLOROFÓRMIO	POLÍMERO	HEXANO
14,3949	0,2034	12,8416
15,9337	0,3948	13,5358
15,77	0,8129	13,0386
16,0774	1,0578	13,3823
15,4754	2,1949	11,8911
15,4213	4,0252	9,8666
15,6928	8,0119	6,51
14,6246	5,9607	8,215

TABELA 17. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA CLOROFÓRMIO, POLÍMERO PCL1 E ÁLCOOL ISO-PROPÍLICO

CLOROFÓRMIO	POLÍMERO	ÁLCOOL ISO-PROPÍLICO
7,4624	0,2101	23,8884
7,4178	0,4031	22,5878
8,063	0,8368	23,6135
7,6406	1,0313	21,8184
7,6745	2,0037	19,701
7,713	2,992	18,7104
7,3723	3,9924	14,7138
7,6087	5,0456	15,2545
7,0014	6,0726	14,765

TABELA 18. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA CLOROFÓRMIO, POLÍMERO PCL1 E ÁLCOOL METÍLICO

CLOROFÓRMIO	POLÍMERO	ÁLCOOL METÍLICO
7,6762	0,2035	9,1637
7,2033	0,4284	8,2856
7,188	0,7947	7,8174
7,8621	1,0064	8,5157
8,2344	2,0038	8,1083
7,431	3,0071	6,7556
7,6541	3,9833	6,2441

TABELA 19. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA CLOROFÓRMIO, POLÍMERO PCL1 E ÁLCOOL ETÍLICO

CLOROFÓRMIO	POLÍMERO	ÁLCOOL ETÍLICO
8,1882	0,2038	13,5677
7,9388	0,3914	12,3078
7,8017	0,849	11,6817
7,7318	1,0514	11,4252
8,1201	2,0098	11,0567
8,0099	2,9942	9,6674
7,9513	4,0983	8,7678

TABELA 20. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA DICLOROETANO, POLÍMERO PCL1 E HEXANO

1,2-DICLOROETANO	POLÍMERO	HEXANO
6,0865	0,1809	4,1044
6,0224	0,3957	3,9563
6,0211	0,8271	3,848
6,0201	1,0937	3,6028
6,0114	2,019	3,2712
6,078	3,004	2,7524

TABELA 21. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA DICLOROETANO, POLÍMERO PCL1 E ÁLCOOL ETÍLICO

1,2-DICLOROETANO	POLÍMERO	ÁLCOOL ETÍLICO
6,1938	0,2178	8,4122
6,3936	0,4018	8,3046
6,3774	0,7921	8,0432
6,0132	1,0875	6,9509
6,2744	2,1981	6,4485
6,3365	3,1236	5,0223

TABELA 22. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA DICLOROETANO, POLÍMERO PCL1 E ÁLCOOL ISO-PROPÍLICO

1,2-DICLOROETANO	POLÍMERO	ÁLCOOL ISO-PROPÍLICO
6,3992	0,2079	13,8106
5,8174	0,4154	11,1028
6,0138	0,8134	10,7954
6,1107	1,063	10,0681
6,497	2,0398	9,5801
6,3491	3,0414	8,0963

TABELA 23. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA 1,2-DICLOROETANO, POLÍMERO PCL1 E ÁLCOOL METÍLICO

1,2-DICLOROETANO	POLÍMERO	ÁLCOOL METÍLICO
5,9922	0,2348	7,8983
5,91	0,3994	7,4635
5,9672	0,8196	7,2376
5,9991	1,019	6,9481
6,074	2,0068	6,5108
5,9236	3,1027	6,0013

TABELA 24. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA 1,2-DICLOROETANO, POLÍMERO PCL2 E N-HEXANO

1,2-DICLOROETANO	POLÍMERO	N-HEXANO
6,4778	0,2109	7,2896
6,1653	0,3984	6,6394
6,0727	0,8511	5,9858
6,4174	1,0013	6,197
5,7545	1,9945	4,65563
6,4062	3,0048	5,0044
6,2245	4,1125	3,7872
6,1892	5,0213	3,5621
6,1235	6,1737	3,2311

TABELA 25. VALORES EXPERIMENTAIS DO SISTEMA CLOROFÓRMIO, POLÍMERO PCL2 E N-HEXANO

CLOROFÓRMIO	POLÍMERO	N-HEXANO
7,435	0,3904	7,4049
7,4174	0,8341	6,8282
8,6445	1,1746	6,6393
7,8586	1,6039	5,5404
7,4916	2,0004	5,173
7,8085	3,0524	4,2667
7,6996	6,1175	3,7286
8,695	9,1768	4,4403
7,1228	11,9389	3,9847